



**You have downloaded a document from  
RE-BUŚ  
repository of the University of Silesia in Katowice**

**Title:** Proces transportu lipoprotein niskiej gęstości (LDL) w ścianach naczyń krwionośnych

**Author:** Katarzyna Jesionek

**Citation style:** Jesionek Katarzyna. (2017). Proces transportu lipoprotein niskiej gęstości (LDL) w ścianach naczyń krwionośnych. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIWERSYTET ŚLĄSKI  
W KATOWICACH



Biblioteka  
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego

Uniwersytet Śląski  
Wydział Matematyki Fizyki i Chemii  
Instytut Fizyki

Katarzyna Jesionek

Rozprawa doktorska

Proces transportu lipoprotein niskiej gęstości  
(LDL) w ścianach naczyń krwionośnych

Promotor:  
dr hab. Marcin Kostur

Katowice, 2017

*Rodzinie*

# Spis treści

<b>1</b>	<b>Wstęp</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Biologiczne i fizyczne podstawy modelowania</b>	<b>9</b>
2.1	Lipoproteiny niskiej gęstości jako inicjatorzy miażdżycy . . . . .	9
2.1.1	Czym jest miażdżycy? . . . . .	9
2.1.2	Rola lipoprotein LDL w rozwoju arteriosklerozy . . . . .	10
2.1.3	Warstwowa budowa ściany tętnicy . . . . .	11
2.1.4	Sposoby przenikania materii do wnętrza ściany naczynia . . . .	13
2.1.5	Biomechaniczne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy . . . . .	16
2.1.6	Eksperymentalne badania nad miażdżycą . . . . .	21
2.1.7	Wnioski istotne w modelowaniu . . . . .	22
2.2	Transport w ośrodkach porowatych . . . . .	23
2.2.1	Teoria lokalnego uśredniania po objętości . . . . .	23
2.2.2	Modelowanie transportu w ośrodku porowatym . . . . .	27
2.2.3	Transport rozpuszczalnika przez ośrodek porowaty . . . . .	34
<b>3</b>	<b>Model transportu lipoprotein w ścianie tętnicy</b>	<b>35</b>
3.1	Przegląd modeli ściany tętnicy . . . . .	35
3.2	Rozszerzony model czterowarstwowy . . . . .	36
3.2.1	Uproszczenie jednowymiarowe . . . . .	37
3.3	Parametry modelu . . . . .	40
3.3.1	Śródbłonek . . . . .	41
3.3.2	Błona wewnętrzna (intima) . . . . .	47
3.3.3	Błona sprężysta wewnętrzna (IEL) . . . . .	53
3.3.4	Błona środkowa (media) . . . . .	54
3.3.5	Zestawienie parametrów modelu . . . . .	55
3.3.6	Parametry modeli referencyjnych . . . . .	56
3.4	Wpływ czynników biomechanicznych . . . . .	58
3.4.1	Ścienne naprężenie ścinające . . . . .	58
3.4.2	Nadciśnienie tętnicze . . . . .	61
3.4.3	Ciśnienie i ścienne naprężenie ścinające w modelach referen- cyjnych . . . . .	64
<b>4</b>	<b>Wpływ czynników biomechanicznych na transport LDL</b>	<b>65</b>
4.1	Metoda porównania wyników symulacji z danymi doświadczalnymi .	65
4.2	Weryfikacja modelu dla warunków fizjologicznych . . . . .	67



4.3	Wpływ niskiego naprężenia ścinającego na transport LDL . . . . .	69
4.4	Wpływ nadciśnienia na transport LDL . . . . .	71
4.4.1	Stężenie LDL dla silnego nadciśnienia . . . . .	71
4.4.2	Stężenie LDL dla średniego nadciśnienia . . . . .	76
4.4.3	Rola nadciśnienia - podsumowanie . . . . .	77
4.5	Wpływ nadciśnienia na akumulację lipoprotein LDL związaną z niskim naprężeniem ścinającym . . . . .	80
4.6	Porównanie z modelami referencyjnymi . . . . .	83
4.7	Podsumowanie . . . . .	99
<b>5</b>	<b>Analiza przypadku klinicznego</b>	<b>101</b>
5.1	Transport hemodynamiczny w tętnicach . . . . .	102
5.2	Transport w prawej tętnicy wieńcowej . . . . .	104
5.2.1	Rekonstrukcja geometrii tętnicy RCA . . . . .	104
5.2.2	Transport hemodynamiczny w tętnicy RCA . . . . .	105
5.2.3	Transport lipoprotein LDL w ścianie tętnicy RCA . . . . .	108
<b>6</b>	<b>Wnioski i podsumowanie</b>	<b>121</b>
<b>7</b>	<b>Podziękowania</b>	<b>126</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>127</b>

# 1 Wstęp

Choroby kardiologiczne są jednym z głównych problemów współczesnej cywilizacji. Nagły zgon sercowy dotyka 4-5 milionów ludzi rocznie i jest najczęstszą przyczyną śmierci osób dorosłych [1]. Niestety, wiele patologicznych procesów zachodzących w układzie krążenia nadal nie zostało do końca wyjaśnionych, a eksperymenty medyczne w tej dziedzinie są często bardzo trudne do przeprowadzenia lub prawnie ograniczone. Szczególnie problematyczne są doświadczenia *in-vivo* z udziałem ludzi. Rozdzielczość metod obrazowania, brak możliwości pomiaru różnych istotnych wielkości fizycznych związanych z przepływem oraz inne ograniczenia wymuszają konieczność poszukiwania coraz to nowszych metod badania układu krwionośnego.

Obserwowany od początków XXI wieku szybki rozwój technologii komputerowych otworzył drogę dla wykorzystania symulacji hemodynamicznych, czyli symulacji transportu krwi, w badaniach nad procesami zachodzącymi w układzie krążenia oraz w diagnostyce pacjentów. Wraz z dalszym wzrostem wydajności komputerów obliczenia spersonalizowane dla konkretnego pacjenta mają szansę stać się ważnym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym w wielu chorobach kardiologicznych. Z tego względu możliwości modelowania układów hemodynamicznych są przedmiotem zainteresowania na całym świecie.

Dziedziną w której symulacje komputerowe są niezmiernie istotne są badania nad miażdżycą. Miażdżycą, czyli arteriosklerozą, jest jedną z najbardziej powszechnych, a jednocześnie jedną z mniej poznanych chorób kardiologicznych. Szacuje się, że za prawie 80% nagłych zgonów sercowych odpowiedzialne jest niedokrwienie mięśnia sercowego spowodowane chorobą wieńcową, czyli miażdżycą tętnic wieńcowych. W rozwiniętych społeczeństwach choroba ta jest przyczyną nawet ponad połowy wszystkich zgonów [2, 3]. Lepsze zrozumienie procesów odpowiedzialnych za jej genezę i rozwój przyczyni się do zwiększenia możliwości wczesnej diagnostyki i leczenia, co w efekcie pozwoli ograniczyć ilość zgonów.

Powszechnie przyjęty jest fakt, że rozwój złogów miażdżycowych związany jest z lipoproteinami o niskiej gęstości (LDL, ang. *low density lipoprotein*). Lipoproteiny LDL, które bywają mylnie nazywane złym cholesterolem, odpowiedzialne są za transport cholesterolu i innych trójglicerydów z wątroby do wszystkich pozostałych komórek organizmu [4]. W szczególnych warunkach dochodzi do ich akumulacji w ścianie naczynia krwionośnego, która może zainicjować procesy miażdżycowe [5]. Z tego względu zagadnienie transportu lipoprotein zarówno w świetle naczynia, jak i w jego ścianie jest przedmiotem intensywnych badań doświadczalnych [6–11] oraz teoretycznych [12–30].

Modelowanie komputerowe w zakresie transportu LDL jest ważnym uzupełnieniem skomplikowanych doświadczeń medycznych. Symulacje pozwalają badać transport lipoprotein w ścianie naczynia krwionośnego z uwzględnieniem różnych czynników wpływających na ich przepływ. Doświadczalnie stwierdzono, że mikroskopowy transport LDL w ścianie tętnicy jest w znacznym stopniu uwarunkowany przez makroskopowy transport krwi w jej świetle. W obliczeniach teoretycznych możliwe jest określenie w pierwszym kroku parametrów hemodynamicznych związanych z przepływem krwi, a następnie wyznaczenie zależnego od tych parametrów stężenia makromolekuł LDL w ścianie naczynia. Metoda ta pozwala przeanalizować wpływ poszczególnych parametrów transportu przy pełnej kontroli nad ich zmiennością. Symulacje komputerowe są więc pomocne w określeniu mechanizmów oddziaływania i znaczenia poszczególnych parametrów przepływu na transport makromolekuł. Modelowanie komputerowe transportu LDL ma także szansę stać się ważnym narzędziem diagnostycznym. Spersonalizowana analiza stężenia LDL w tętnicach pacjenta pozwoli wskazać miejsca, w których mogą znajdować się blaszki miażdżycowe we wczesnym stadium powstałe na skutek akumulacji lipoprotein.

Należy mieć jednak świadomość, że realistyczne modelowanie transportu krwi w naczyniu krwionośnym oraz modelowanie transportu LDL w głąb ściany naczynia to również duże wyzwania. Ważne jest bowiem realistyczne odwzorowanie symulowanego układu.

Celem pracy jest zbadanie możliwości efektywnego i zgodnego z eksperymentami modelowania transportu lipoprotein LDL poprzez ścianę tętnicy. Dotychczas w literaturze opisano kilka takich modeli, na przykład [15–17, 28, 31, 32]. Modele te różnią się między sobą dokładnością odwzorowania rzeczywistej budowy ściany naczynia krwionośnego oraz uwzględnionymi w nich czynnikami biomechanicznymi związanymi z hemodynamicznym przepływem krwi, takimi jak nadciśnienie tętnicze lub niskie oraz oscylacyjne ścienne naprężenie ścinające działające na ściankę tętnicy (WSS, ang. *wall shear stress*). Żaden z przedstawionych modeli nie pozwala jednak na jednoczesne uwzględnienie wewnętrznej struktury ściany naczynia krwionośnego oraz obu wspomnianych czynników biomechanicznych.

W rozprawie przedstawiony zostanie rozszerzony model transportu lipoprotein LDL w ścianie tętnicy, który umożliwia symulacje transportu LDL z uwzględnieniem wewnętrznej budowy tego ośrodka oraz czynników biomechanicznych: naprężenia ścinającego i nadciśnienia. Charakterystyczną cechą tego modelu jest uproszczenie jednowymiarowe. Pozwoliło ono na uwzględnienie w symulacjach wewnętrznej struktury ściany naczynia krwionośnego bez istotnego wzrostu czasu obliczeń w stosunku do modelu uproszczonego.

W zaproponowanym modelu ściana naczynia krwionośnego traktowana jest jako warstwowy ośrodek porowaty. w poszczególnych warstwach transport osocza

opisany został przez równanie Darcy'ego, a transport lipoprotein przez równanie dyfuzji-adwekcji-reakcji. Profil stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy wyznaczany jest przez rozwiązanie tych równań metodą różnic skończonych.

Dla uzyskania wyników, które odpowiadają rzeczywistemu stężeniu makromolekuł LDL w ścianie tętnicy, kluczowe jest poprawne oszacowanie współczynników transportowych poszczególnych warstw tego ośrodka. W pracy przedstawiona zostanie metoda ich wyznaczania na podstawie struktury tworzących je tkanek. Bazując na doniesieniach eksperymentalnych [33–44] parametry wybranych warstw ściany tętnicy zostaną powiązane z czynnikami biomechanicznymi. Najistotniejszy wydaje się wpływ warunków hemodynamicznych na strukturę śródbłónka, czyli pierwszej warstwy uwzględnionej w modelu, która jest w bezpośrednim kontakcie z krwią. Zależność parametrów śródbłónka od ciśnienia krwi nie była jak dotąd prezentowana w literaturze, natomiast zależność od WSS była uwzględniana jedynie w uproszczonym modelu ściany tętnicy, który pomijał jej wewnętrzną strukturę.

Stworzony model oraz uzyskane na jego podstawie wyniki dają wgląd w procesy zachodzące w ścianie tętnicy. Ich analiza podzielona została na dwie główne części. W pierwszej z nich omówione zostaną jednowymiarowe profile stężenia LDL otrzymane dla różnych parametrów hemodynamicznych. W tym miejscu na podstawie porównania otrzymanych wyników z eksperymentami przedstawiona zostanie weryfikacja stworzonego modelu. W dalszej części natomiast przeanalizowany zostanie wpływ omawianych czynników biomechanicznych na procesy akumulacyjne zachodzące w ścianie tętnicy. Analiza ta zostanie dodatkowo przeprowadzona dla dwóch modeli referencyjnych: modelu jednowarstwowego, który pomija wewnętrzną strukturę ściany naczynia krwionośnego, oraz modelu czterowarstwowego, dla którego współczynniki transportu jednej z warstw znacznie odbiegają od wartości wyznaczonych w tej pracy.

W drugiej części poświęconej wynikom modelowania przedstawiona zostanie przykładowa analiza przypadku klinicznego. Jej obiektem będzie prawa tętnica wieńcowa (RCA, ang. *right coronary artery*) zrekonstruowana na podstawie badania tomografii komputerowej (CT, ang. *computed tomography*). Najpierw odtworzony zostanie transport hemodynamiczny w świetle tej tętnicy. Następnie na jego podstawie przeanalizowany zostanie transport lipoprotein LDL w jej ścianie.

Praca podzielona jest na pięć rozdziałów. W rozdziale 2 czytelnik zostanie wprowadzony w podstawowe zagadnienia stanowiące bazę dla stworzonego modelu. Od strony medycznej w tej części przedstawiona zostanie problematyka procesu powstawania miażdżycy ze szczególnym uwzględnieniem roli czynników biomechanicznych. W części fizycznej natomiast przedyskutowane zostaną metody opisu ośrodków porowatych. Trzeci rozdział stanowi zasadniczą część rozprawy. Jest to szczegółowy opis stworzonego modelu. Rozdziały 4 i 5 to analiza wyników uzyskanych w modelowaniu. W rozdziale 4 omówiony zostanie wpływ czynników hemody-

namicznych na transport lipoprotein LDL w ścianie tętnicy oraz na związane z tym procesy akumulacyjne zachodzące w tym ośrodku. Uzyskane powiązania między czynnikami biomechanicznymi, a stężeniem LDL wykorzystane zostaną następnie w rozdziale 5, w którym omówiony zostanie przypadek kliniczny prawej tętnicy wieńcowej. W kończącym rozprawę rozdziale 6 podsumowane zostaną wnioski o możliwości modelowania procesu transportu lipoprotein LDL w ścianie tętnicy. W tym miejscu przedstawiona zostanie dyskusja nad wpływem czynników biomechanicznych na aterogenne procesy akumulacyjne zachodzące w ścianach naczyń krwionośnych.

## 2 Biologiczne i fizyczne podstawy modelowania

Modelowanie transportu lipoprotein LDL w ścianie tętnicy jest zagadnieniem z pogranicza fizyki, biologii i medycyny. Ponieważ praca skierowana jest również do osób, które nie posiadają wiedzy biologicznej lub medycznej w pierwszej części przedstawione zostaną zagadnienia związane z rozwojem miażdżycy i jej biomechanicznych przyczyn. W drugiej części natomiast przedstawione będą metody opisu ośrodków porowatych. Stworzony model transportu LDL opiera się bowiem na zagadnieniu transportu w takich ośrodkach.

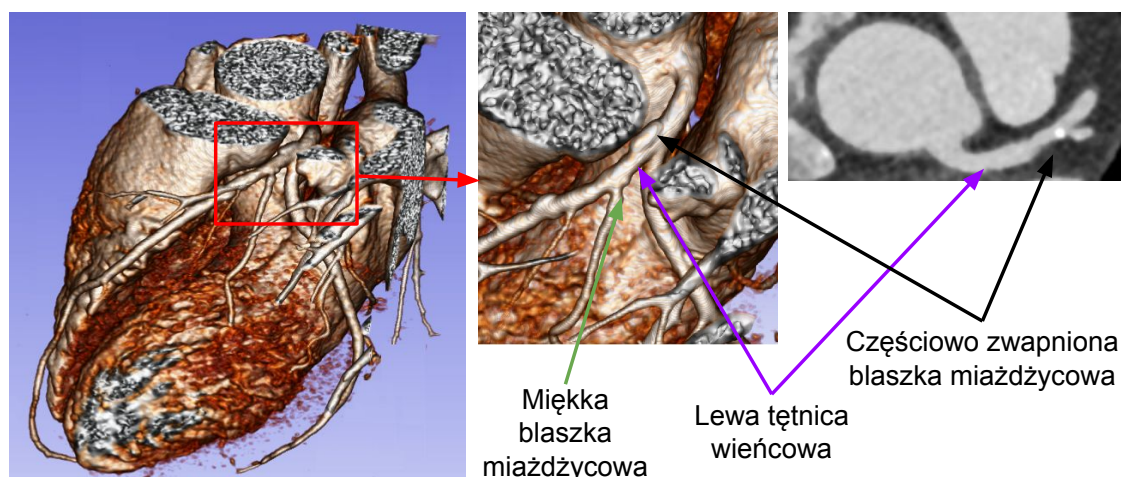
### 2.1 Lipoproteiny niskiej gęstości jako inicjatorzy miażdżycy

#### 2.1.1 Czym jest miażdżycy?

Miażdżycy, czyli arterioskleroza jest zwyrodnieniową chorobą naczyń krwionośnych. Prowadzi ona do postępującego zwężania światła naczynia spowodowanego powstającymi w jego ścianie złogami - blaszkami miażdżycowymi. W zależności od umiejscowienia i stopnia rozwoju miażdżycy, złogi mogą mieć różny skład i przyjmować dwie formy: zwapnioną i miękką. Przykładowa tętnica wieńcowa z widocznymi dwoma złogami umiejscowionymi na zewnętrznej ścianie bifurkacji pokazana jest na rys. 2.1. Jedna z tych zmian ma charakter miękkiej, a druga częściowo zwapnioną. Na prezentowanym obrazie z tomografu komputerowego zwapnienie widoczne jest jako intensywnie świecący punkt.

Największe ryzyko związane z miażdżycą nie wynika jednak bezpośrednio ze zwężenia światła naczynia. Najbardziej niebezpieczne jest pęknięcie zmiany miażdżycowej. Zakrzepy powstające podczas tego procesu mogą gwałtownie odciąć dopływ krwi do różnych narządów. Niedotlenienie krytycznych narządów, takich jak mózg czy serce może prowadzić nawet do śmierci.

Na pęknięcie narażone są zarówno duże, jak i małe zmiany miażdżycowe. Skutkiem tego jest zwiększona śmiertelność pozornie zdrowych osób, które są nieświadome swojej choroby. Początkowo bowiem miażdżycy przebiega bezobjawowo. Dopiero po pewnym czasie, gdy złogi miażdżycowe spowodują znaczne zwężenie światła naczynia, chorzy zaczynają odczuwać postępujący dyskomfort, związany z istotnym zmniejszeniem przepływu krwi przez tętnice. Zaawansowana choroba wieńcowa w skrajnych przypadkach uniemożliwia jakikolwiek wysiłek fizyczny [5].



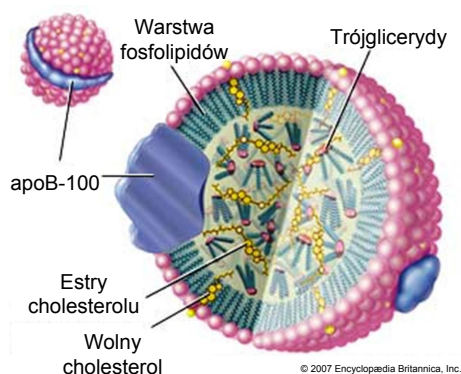
Rysunek 2.1: Lewa tętnica wieńcowa z zaznaczonymi dwiema zmianami miażdżycowymi. Oba złoże umiejscowione są na zewnętrznej ścianie bifurkacji. Mniejsza z nich ma charakter miękkiej, a większa częściowo zwapniona. Model trójwymiarowy stworzony został jako renderowanie objętości (ang. *volume rendering*) danych obrazowych pochodzących z badania CT.

### 2.1.2 Rola lipoprotein LDL w rozwoju arteriosklerozy

Badania nad przyczynami miażdżycy ujawniły, że złoże miażdżycowe w znacznym stopniu zbudowane są z cholesterolu [45]. Wolny cholesterol, czyli lipid z grupy steroidów, nie może przedostać się do ściany naczynia krwionośnego bezpośrednio z przepływającej krwi. Swobodny cholesterol jest bowiem hydrofobowy.

Lipidy tworzące złoże miażdżycowe muszą więc przedostawać się ze światła naczynia do wnętrza jego ściany jako rdzeń hydrofilowej lipoproteiny, która jest transporterem dla substancji hydrofobowych. Jedną z takich lipoprotein jest LDL, czyli lipoproteina niskiej gęstości, której schematyczna budowa przedstawiona jest na rysunku 2.2. W lipoproteinie LDL polarna monowarstwa hydrofilowych fosfolipidów otacza rdzeń zbudowany z cholesterolu i innych trójglicerydów. Lipoproteiny LDL wyposażone są ponadto w apolipoproteinę B odpowiedzialną za przyłączenie ich do receptorów znajdujących się na powierzchni komórek śródbłónki. Promień makromolekuły LDL szacuje się na  $r_m = 11 \mu m$  [5, 46].

Powiązanie początku arteriosklerozy z lipoproteinami niskiej gęstości zostało potwierdzone wieloma badaniami, które wykazały, że powstawanie złogów miażdżycowych poprzedzone jest obecnością podwyższonego stężenia makromolekuł LDL w wewnętrznych warstwach ściany naczynia krwionośnego: błonie wewnętrznej (ang. *intima*) oraz wewnętrznej części błony środkowej (ang. *media*) [6, 8, 13, 46, 48–51].



Rysunek 2.2: Budowa lipoproteiny niskiej gęstości (LDL) [47].

### 2.1.3 Warstwowa budowa ściany tętnicy

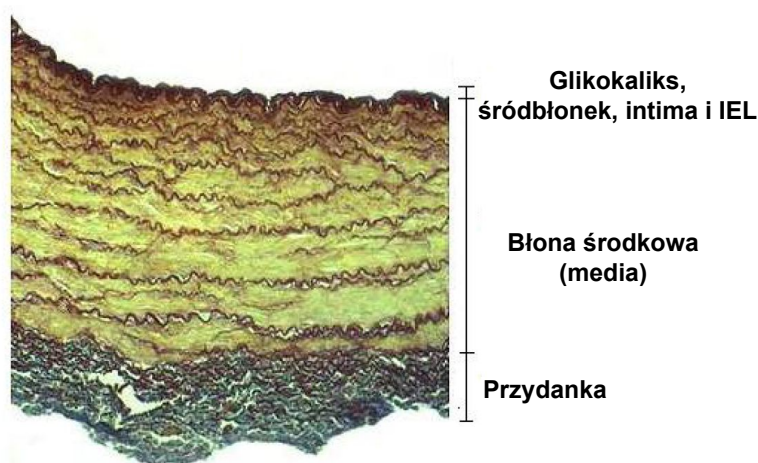
Tętnice występujące w układzie krążenia można podzielić ze względu na ich rozmiar i budowę ściany na trzy grupy. Są to duże tętnice sprężyste, średnie tętnice mięśniowe oraz najmniejsze tętniczki, inaczej arteriole (z łac. *arteriolae*). Tętnice sprężyste znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie serca. Ich grubość przekracza 10 mm. Do tej grupy zaliczają się między innymi aorta oraz tętnice płucne. Większość tętnic tworzących układ krążenia to tętnice typu mięśniowego. Naczynia wieńcowe to właśnie tętnice tego typu. Arteriole zaś to małe tętniczki o charakterze oporowym. Ich funkcja polega bowiem na regulacji oporu obwodowego, a przez to ciśnienia krwi. Średnica tętniczek jest mniejsza niż 0.1 mm [52, 53]. Przekrój przez naczynie krwionośne o strukturze mięśniowej pokazany jest na rysunku 2.3. Na rysunku tym przedstawiona jest wewnętrzna budowa tętnicy szyjnej owcy.

Jak można zauważyć na rysunku 2.3, duże i średnie tętnice mają strukturę warstwową. W ścianie naczynia krwionośnego możemy wyróżnić sześć głównych struktur. Pierwszą warstwą od strony światła naczynia, która ma bezpośredni kontakt z krwią, jest glikokaliks. Ta węglowodanowa powłoka o grubości od 30 do 100 nm (średnia grubość to 60 nm) pokrywa zarówno komórki śródbłónki, jak i połączenia między tymi komórkami [54, 55].

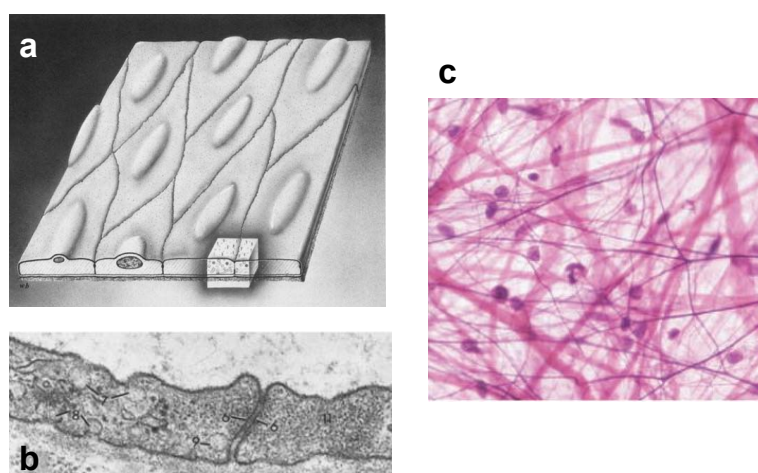
Śródbłonek, inaczej nazywany endotelium (z łac. *endothelium*), pokazany jest na rys. 2.4(a-b). Ta warstwa o grubości 2  $\mu\text{m}$  stanowi główną barierę dla transportu wody oraz molekuł w głąb ściany tętnicy. Każda zmiana w przepuszczalności śródbłónki ma więc znaczący wpływ na transport osocza i makromolekuł w całej ścianie tętnicy. Jednocześnie warstwa ta jest najbardziej czuła na hemodynamiczne warunki związane z przepływem krwi i może zmieniać swój fenotyp w zależności od tych warunków [12, 55, 57–59].

Bezpośrednio za śródbłónką znajduje się błona wewnętrzna (inaczej z ang. *intima*). Błona ta jest względnie dobrze przepuszczalna zarówno dla osocza, jak i dla





Rysunek 2.3: Przekrój przez ścianę tętnicy szyjnej owcy. Próbkę zabarwiono metodą Cajal-Gallego oraz orceiną [56]

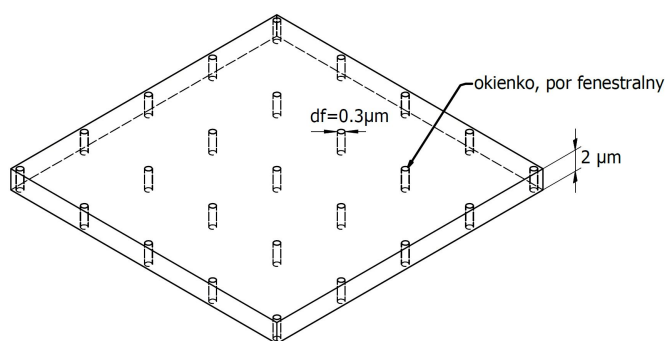


Rysunek 2.4: (a) Schematyczna budowa monowarstwy komórek śródbłonka [60]. (b) Złącze między komórkami endotelium naczyń włosowatych u szczura [60]. (c) Tkanka łączna tworząca błonę wewnętrzną [61].

makromolekuł [54]. Struktura tkanki łącznej tworzącej tę warstwę pokazana na rysunku 2.4(c). Jest to matryca zbudowana z agregatów proteoglikanów i włókien kolagenu. W intymie mogą dodatkowo występować komórki mięśni gładkich oraz kilka fibroblastów [62]. Grubość błony wewnętrznej zależy od gatunku zwierzęcia. U szczurów intima jest bardzo cienka. Jej grubość to około 100–200 nm [62]. Błona wewnętrzna w tętnicy piersiowej królika jest znacznie grubsza i ma ok. 5  $\mu\text{m}$  [8,10].

Dla tętnic wieńcowych człowieka przyjmuje się, że grubość tej warstwy wynosi około  $10\ \mu\text{m}$  [54].

Pomiędzy błoną wewnętrzną, a błoną środkową znajduje się elastyczna błona sprężysta wewnętrzna (IEL, ang. *internal elastic lamina*). Warstwa ta zbudowana jest z nieprzepuszczalnej tkanki łącznej, w której znajdują się pory fenestralne, nazywane okienkami fenestralnymi (ang. *fenestral pores*). Jej grubość jest podobna do grubości śródbłonka ( $2\ \mu\text{m}$ ). Warstwa IEL stanowi istotną barierę dla przepływu lipoprotein przez ścianę naczynia krwionośnego [15, 54].



Rysunek 2.5: Błona sprężysta wewnętrzna (IEL) z okienkami fenestralnymi.

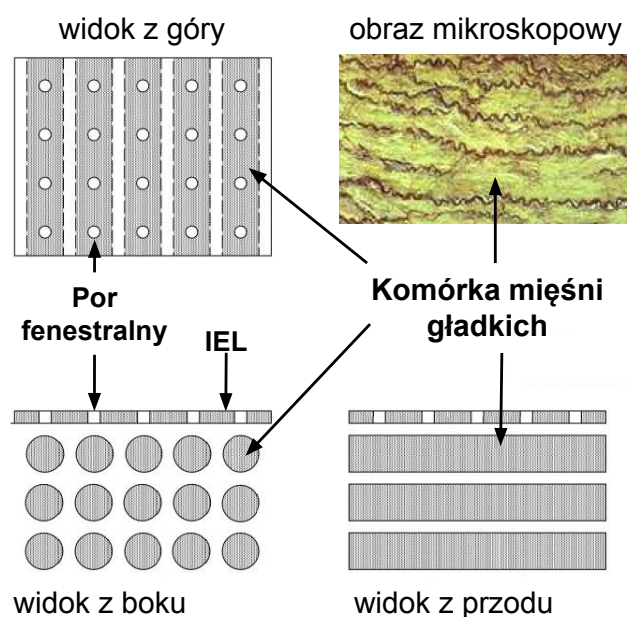
Błona środkowa (inaczej z ang. *media*) jest najgrubsza ze wszystkich omawianych do tej pory warstw. Jej grubość wynosi od  $160\ \mu\text{m}$  dla aorty piersiowej królika [8, 10], do  $200\ \mu\text{m}$  dla tętnicy wieńcowej człowieka [54]. Warstwa ta zbudowana jest z elastycznej tkanki łącznej oraz naprzemiennych warstw komórek mięśni gładkich, na powierzchni których dochodzi do pochłaniania lipoprotein LDL [15, 16, 28].

Media otoczona jest przez przydankę (ang. *adventitia*). Warstwa ta zbudowana jest z włókien kolagenowych i jej zadaniem jest łączenie ściany tętnicy z otaczającą ją zwiotczałą tkanką łączną. Znaczenie tej warstwy dla transportu lipoprotein LDL jest niewielkie, ponieważ znaczna większość tych makromolekuł zostaje pochłonięta w błonie środkowej [54]. Możliwy jest jednak niewielki transport lipoprotein z przydanki do medii za pomocą naczyń własnych, czyli tzw. "naczyń naczyń" (łac. *vasa vasorum*).

#### 2.1.4 Sposoby przenikania materii do wnętrza ściany naczynia

Badania nad sposobami wnikania materii ze światła naczynia do wnętrza jego ściany wykazały, że istnieją dwa sposoby przenikania substancji przez barierę śródbłonka: transport przezkomórkowy oraz międzykomórkowy [64, 65].

Transport przezkomórkowy odbywa się za pośrednictwem pęcherzyków komórkowych (łac. *vesicle*), które transportują makrocząsteczki wewnątrz komórek śród-



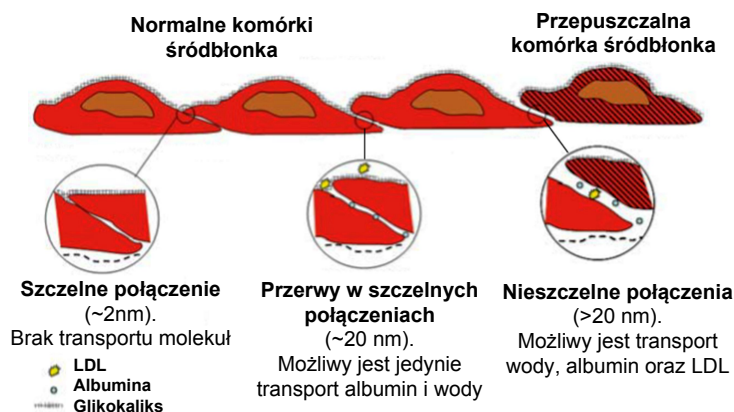
Rysunek 2.6: Budowa błony środkowej [56, 63].

błonka [66]. Makromolekuły te zostają wychwycone z krwi za pomocą dedykowanych receptorów. Przekomórkowa droga transportu ma duże znaczenie dla małych cząsteczek, takich jak albuminy, dla których transport w 20% zachodzi za pomocą pęcherzyków [6]. Dla większych makromolekuł spada znaczenie tego rodzaju transportu i jedynie 9.1% lipoprotein przenika do wnętrza ściany naczynia tą drogą.

Transport międzykomórkowy w warstwie śródbłonka odbywa się przez różne formy połączeń między komórkami śródbłonka (ang. *intracellular junctions*). Rodzaje występujących w endotelium połączeń międzykomórkowych pokazane są schematycznie na rysunku 2.7.

Zarówno dla wody, jak i dla makromolekuł niemożliwe jest przejście przez normalne, tak zwane szczelne połączenia występujące między komórkami śródbłonka (ang. *tight junctions*). Połączenia te są zbyt wąskie, aby umożliwić transport cząsteczek o średnicy powyżej 2 nm, a ich opór hydrauliczny jest zbyt duży, aby możliwy był transport wody [67].

W normalnych połączeniach między komórkami śródbłonka występują naturalne przerwy (ang. *breaks*), których średnica może osiągać nawet 20 nm (średnia wartość to około 11 nm). Przerwy w połączeniach między komórkami śródbłonka pozwalają na transport wody i niektórych, odpowiednio małych cząsteczek [68]. Cancel oszacował, że 77.7% wody i 36% albumin transportowane jest przez takie przerwy międzykomórkowe [6]. Lipoproteiny LDL mają jednak średnicę większą,



Rysunek 2.7: Rodzaje połączeń międzykomórkowych w śródbłónku [64].

niż szerokość przerwy w połączeniu między komórkami śródbłónka, dlatego transport międzykomórkowy LDL tą drogą również nie jest możliwy [46, 64].

Molekuły LDL mogą przedostać się do wnętrza ściany naczynia jedynie przez duże pory, których szerokość będzie większa od średnicy lipoproteiny, która wynosi około 22 nm. Szczeliny takie powstają w miejscach przeobrażających się komórek [7, 46, 64, 69–71]. Podczas obumierania, czyli apoptozy komórki oraz podczas jej podziału (prolifracji), czyli mitozy, dochodzi do osłabienia połączeń międzykomórkowych. W takim procesie powstają nieszczelne połączenia międzykomórkowe (ang. *leaky junctions*). Są to prostokątne kanały otaczające przeobrażającą się komórkę śródbłónka. Ich szerokość wynosi od 20 nm do 40 nm (średnia szerokość to 28 nm) [12, 72]. Pory takie nie są pokryte glikokaliksem, bo wejścia do tych kanałów są zbyt szerokie [64]. Cancel wyznaczył, że około 90.1% molekuł LDL, 44% albumin i 22.3% wody transportowane jest przez nieszczelne połączenia międzykomórkowe [6].

Z analizy sposobów wnikania makromolekuł do ściany naczynia wynika, że nieszczelne połączenia między komórkami śródbłónka stanowią główną drogę wnikania LDL ze światła naczynia w głąb jego ściany. Każdy proces, który wpływa na częstość przeobrażania się komórek śródbłónka, wpływa jednocześnie na zwiększenie lub zmniejszenie przepuszczalności endotelium dla wody i lipoprotein LDL. Ponieważ śródbłonek stanowi główną barierę dla transportu wody i innych cząstek do wnętrza ściany naczynia, zmiany te mają znaczący wpływ na transport w całej ścianie tętnicy.

### 2.1.5 Biomechaniczne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy

W każdej tętnicy występuje naturalny proces przenikania lipoprotein LDL ze światła do jej ściany. W przypadku warunków fizjologicznych i poprawnie funkcjonującego śródbłonna, proces ten nie prowadzi jednak do powstania zmian miażdżycowych. Stężenie makromolekuł w ścianie tętnicy jest bowiem zbyt niskie. Aby utworzone zostały złogi miażdżycowe muszą pojawić się inne uwarunkowania powodujące wzmożone przenikanie LDL do wnętrza ściany naczynia krwionośnego.

Szeroko zakrojone badania nad przyczynami miażdżycy doprowadziły do określenia kilku czynników ryzyka wystąpienia złożeń w naczyniu krwionośnym. Poza oczywistym czynnikiem biochemicznym, jakim jest wysokie stężenie lipidów we krwi, zdefiniowane zostały jeszcze trzy grupy czynników ryzyka. Są to czynniki genetyczne (np. występowanie miażdżycy w rodzinie), czynniki środowiskowe (np. palenie, niezdrowa dieta) oraz czynniki biomechaniczne [5]. Te ostatnie czynniki wynikają z warunków hemodynamicznych panujących w naczyniu krwionośnym. W eksperymentach pokazane zostało, że czynniki te mogą wzmacniać proces przenikania substancji do wnętrza ściany naczynia, doprowadzając do gromadzenia się w niej lipoprotein LDL [5]. Jednym z ważnych kroków w badaniach nad miażdżycą jest wyjaśnienie mechanizmów oddziaływania czynników biomechanicznych na transport i akumulację makromolekuł LDL.

Udowodnione działanie aterogenne mają zwłaszcza dwa czynniki biomechaniczne związane z przepływem krwi: nadciśnienie tętnicze i obecność niskiego lub oscylacyjnego naprężenia ścinającego działającego na ścianę tętnicy. W obu przypadkach na ścianę naczynia działają siły biomechaniczne. Wywołane przepływem płynu naprężenie ścinające jest równoległe do przepływu. Natomiast ciśnienie krwi panujące w świetle tętnicy związane jest z naprężeniem rozciągającym skierowanym prostopadle do jej ściany. Ciśnienie tętnicze krwi powiązane jest bowiem z działającym prostopadle do ściany naczynia ciśnieniem transmuralnym, które zdefiniowane jest jako różnica pomiędzy ciśnieniem wewnątrz i zewnątrz naczyniowym [57, 58].

#### Rola nadciśnienia

Już w wielu początkowych badaniach nad miażdżycą, począwszy od roku 1927, zaobserwowano wyraźną korelację między podwyższonym ciśnieniem tętniczym, a występowaniem choroby miażdżycowej [8, 10, 44, 48, 73–79]. Jednak początkowo nadciśnienie uważane było jedynie za skutek miażdżycy [73, 80]. Dopiero Barkley w 1958 roku podczas prowadzenia doświadczeń na królikach pokazał, że nadciśnienie przyspiesza proces tworzenia się złożeń. Zauważona przez niego korelacja między poziomem ciśnienia krwi i stopniem rozwoju blaszek miażdżycowych była znacznie większa, niż pomiędzy poziomem cholesterolu w surowicy i stopniem rozwoju miażdżycy [79]. Podobny efekt został następnie zaobserwowany w kolejnych

eksperymentach z udziałem królików i psów [81, 82]. Ostatecznym potwierdzeniem hipotezy, że nadciśnienie przyspiesza rozwój miażdżycy był zaobserwowany doświadczalnie przez Chobaniana w 1989 roku wzrost stężenia makromolekuł LDL w ścianie naczynia pod wpływem działania podwyższonego ciśnienia krwi [48]. Potwierdziły to także dokładniejsze doświadczenia przeprowadzone przez Meyera [8] oraz Curmiego [10]. Wszystkie te obserwacje doprowadziły do wniosku, że mimo iż samo nadciśnienie nie może zostać uznane za przyczynę miażdżycy, jego obecność wpływa na przyspieszenie procesu chorobowego [78].

Przyczyny wzmożonej akumulacji LDL pod wpływem nadciśnienia nie są ostatecznie wyjaśnione. Nie ma wątpliwości, że w przypadku, gdy ciśnienie transmuralne wzrasta, zwiększa się prędkość filtracji płynu przez ściankę naczynia. Samo zwiększenie filtracji nie tłumaczy jednak tak znacznego gromadzenia się lipoprotein w ścianie tętnicy [10, 74, 83]. Ponadto Penne pokazał w [84], że stan zwiększonego gromadzenia lipoprotein w ścianie tętnicy utrzymuje się nawet, gdy po okresie kilku tygodni ciśnienie zostało obniżone do fizjologicznych wartości. Musi więc dochodzić do nieodwracalnych mechanicznych zmian w strukturze ściany tętnicy.

W przypadku nadciśnienia zwiększa się naprężenie rozciągające działające na ścianę naczynia. Może ono prowadzić do mechanicznej modyfikacji struktury ściany naczynia. Bretherton w [44] na podstawie badań z udziałem królików zasugerował, że zwiększone stężenie lipoprotein w ścianie tętnicy wywołane jest wzrostem przepuszczalności śródbłónka. Idąc tym tropem Wu wykazał, że stan nadciśnienia powoduje degradację tej warstwy, z którą związany jest wzrost częstości przeobrażania się komórek [43]. Konsekwencją tego zjawiska jest pojawienie się zwiększonej ilości nieszczelnych porów między komórkami śródbłónka i wzrost jego przepuszczalności.

Drugim mechanicznym skutkiem oddziaływania zwiększonego naprężenia rozciągającego może być kompresja błony wewnętrznej. Huang w [74] wysunął hipotezę, że nadciśnienie może powodować zmniejszenie grubości intymy i wyznaczyć przypuszczalną zależność stopnia kompresji od ciśnienia. Były to jednak jedynie rozważania teoretyczne. Dopiero rok później autor eksperymentalnie potwierdził swoje przypuszczenia i zaobserwował ten efekt w doświadczeniu [85].

Podsumowując, można wyróżnić trzy zjawiska związane z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. Są to wzrost filtracji, zwiększenie przepuszczalności śródbłónka oraz mechaniczna kompresja błony wewnętrznej.

### **Rola ściennego naprężenia ścinającego**

Rola naprężenia ścinającego w powstawaniu złogów miażdżycowych została odkryta nieco później niż wpływ nadciśnienia [86]. Impulsem do zainteresowania się tym parametrem przepływu były obserwacje doświadczalne. Mimo, iż znane wówczas czynniki ryzyka wystąpienia miażdżycy mają charakter ogólnoustrojowy,

złogi miażdżycowe obserwowano w specyficznych miejscach układu krwionośnego: na zewnętrznej ścianie bifurkacji (jak w przypadku pokazanym na rys. 2.1) i na wewnętrznej ścianie krzywizny naczynia [65, 87–91]. Caro w 1969 roku jako pierwszy zauważył, że cechą wspólną tych miejsc jest obecność zaburzonego przepływu krwi [86]. Powiązanie miejsc występowania miażdżycy z zaburzonym przepływem hemodynamicznym zostało potwierdzone w pierwszej kolejności przez symulacje dynamiki płynów z wykorzystaniem geometrii naczyń krwionośnych pozyskanych w czasie sekcji zwłok [92–94], a następnie przez badania *in-vivo* na zwierzętach [95–97]. Rozwój technik obrazowania medycznego umożliwił ostatecznie potwierdzenie tego faktu w badaniach *in-vivo* z udziałem ludzi [98–100].

W przypadku występowania zaburzonego przepływu krwi w naczyniu zmiana ulega styczne naprężenie ścinające działające na ściankę naczynia krwionośnego, czyli śródbłonkowe ścienne naprężenie ścinające. WSS na względnie prostych odcinkach naczyń krwionośnych ma charakter pulsacyjny, ale jednokierunkowy. Jego wartość mieści się w granicach od 1.5 do 7 Pa, a średnia w cyklu pracy serca jest dodatnia [57, 58, 65, 101–103]. Niskie naprężenie ścinające występuje w miejscach, gdzie przepływ laminarny zostaje zaburzony. Naprężenie takie może być nieoscylacyjne lub oscylacyjne. Nieoscylacyjny WSS podczas całego cyklu pracy serca ma stały zwrot, a jego średnia mieści się w granicach 0.4 do 1.2 Pa. Takie wartości naprężenia ścinającego występują na wewnętrznych krzywiznach naczyń oraz powyżej zwężenia światła naczynia wywołanego miażdżycą [58, 65, 98, 101, 103–105]. Oscylacyjne naprężenie ścinające w czasie cyklu pracy serca zmienia zwrot. W efekcie wartość WSS uśredniona w czasie całego cyklu jest bardzo niska, od 0 do 0.4 Pa. Oscylacyjne ścienne naprężenie ścinające formuje się przy bocznych ścianach bifurkacji, w pobliżu odejścia gałęzi bocznych oraz poniżej zwężeń [17, 58, 65, 93, 101–103, 105, 106].

Miejsca wystąpienia zmian miażdżycowych pokrywają się z obecnością niskiego WSS [93, 106–108]. Wcześniej sądzono, że to duże naprężenie ścinające powoduje mechaniczne uszkodzenie ściany naczynia, w szczególności śródbłonka, czego skutkiem jest rozwój miażdżycy [109].

### Mechanotransdukcja

Śródbłonek odczytuje naprężenie ścinające oraz w mniejszym stopniu naprężenia rozciągające w procesie mechanotransdukcji. Mechanizm ten pozwala przetworzyć sygnał mechaniczny na sygnał biochemiczny [58]. Jest to możliwe dzięki aktywacji mechanoreceptorów znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka [65, 110–122]. Szacuje się, że aktywność ponad 100 genów jest regulowana czynnikami hemodynamicznymi [57, 123–126]. W badaniach z użyciem komór przepływowych pokazano, że śródbłonek reaguje nawet na bardzo małe zmiany wartości WSS [58, 127].



W miejscach, gdzie naprężenie ścinające mieści się w fizjologicznym zakresie, w komórkach śródbłónka następuje ekspresja genów ateroprotekcyjnych i supresja genów miażdżycowych. Fizjologiczny WSS pobudza śródbłonek do produkcji substancji naczyniorozkurczowych i wykazuje działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne i antyproliferacyjne, czyli hamujące podziały mitotyczne komórek. Dodatkowo wysokie naprężenie ścinające powoduje zmniejszenie wytwarzania zakrzepów przyściennych. Komórki śródbłónka w warunkach przepływu laminarnego i przy fizjologicznym naprężeniu ścinającym ściśle do siebie przylegają i mają kształt wrzecionowaty, wydłużony w kierunku przepływu. Ponadto pokryte są one grubą warstwą glikokaliksu [57, 58, 65, 128]. Komórki takie pokazane są na rysunku 2.8(A i B).

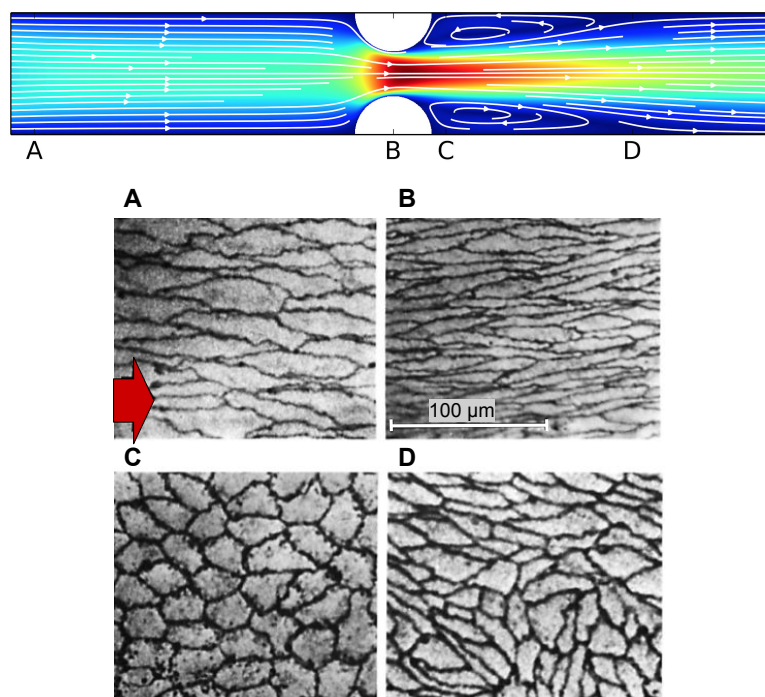
Przeciwny proces zachodzi w komórkach śródbłónka, gdy jest ono narażone na niski lub oscylacyjny WSS. Tłumione są bowiem geny o działaniu przeciwmiażdżycowym, a dochodzi do ekspresji genów umożliwiających rozwój choroby [57, 65, 103, 129]. Małe i oscylacyjne naprężenie ścinające za pośrednictwem mechanotransdukcji prowadzi do dysfunkcji śródbłónka, którego fenotyp staje się proaterogeny [57]. Na skutek zmiany przestrzennego ułożenia komórek, które przybierają kształt wielokątny dochodzi do utraty integralności tej warstwy naczynia [58, 65, 102, 130, 131]. Zbadana eksperymentalnie zmiana kształtu komórek śródbłónka w miejscach zaburzonego przepływu pokazana jest na rysunku 2.8(C i D).

Ze zmianą kształtu komórek śródbłónka związana jest ich większa aktywność mitotyczna i apoptyczna [41, 65, 134]. Zmienia się bowiem regulowany przez WSS cykl życia komórek. Ponadto, zwiększonemu przeobrażaniu się komórek sprzyja zmniejszenie uwalniania tlenku azotu (NO), który wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwwakrzepowe, antyapoptyczne i antymitotyczne [65, 135]. Przybudowa architektury śródbłónka i towarzysząca temu zwiększona ilość komórek, które ulegają przeobrażeniu powoduje zwiększenie ilości powstających w takich miejscach nieszczelnych połączeń międzykomórkowych oraz wzrost przepuszczalności śródbłónka zarówno dla wody, jak i dla makromolekuł. Szczególnie istotny spadek oporu dotyczy lipoprotein, powstałe szczeliny są bowiem główną drogą ich przenikania do wnętrza ściany naczynia [58].

Ponieważ zwiększenie przepuszczalności śródbłónka przez przerwanie połączeń międzykomórkowych istotnie wpływa na stężenie lipoprotein LDL wewnątrz ściany naczynia, mechanizm ten musi być uwzględniony w modelowaniu procesu transportu makromolekuł LDL. Nie jest to jednak jedyny mechanizm proaterogeny zachodzący w śródbłónku. Zwiększone stężenie LDL jest bowiem ważnym, ale tylko pierwszym etapem procesu powstawania złoju miażdżycowego.

Mechanizm mechanotransdukcji wywołany przez niski lub oscylacyjny WSS, oraz w mniejszym stopniu przez nadciśnienie, odpowiedzialny jest również za





Rysunek 2.8: Mikroskopowy obraz komórek śródbłónki znajdujących się w różnych miejscach układu krwionośnego: (A) 3 średnice przed przeszkodą, (B) wewnątrz zwężenia, (C) bezpośrednio za przeszkodą oraz (D) 2 średnice za przeszkodą. Strzałka oznacza kierunek przepływu. Długość zaznaczonego odcinka wynosi  $100\ \mu m$ . [132]. Zaprezentowany na rysunku przepływ w tętnicy z przeszkodą otrzymany został w programie Sailfish [133].

zwiększenie dynamiki dalszego rozwoju procesu miażdżycowego. Zmiany w ekspresji genów i białek powodują zwiększenie wytwarzania wolnych rodników oraz zwiększenie przenikania makrofagów, leukocytów, płytek krwi, fibrynogenu, fibryny i innych krwiopochodnych cząsteczek do wnętrza ściany naczynia. W wyniku działania wolnych rodników i stresu oksydacyjnego lipoproteiny LDL ulegają utlenieniu. Powstają w ten sposób oksydowane lipoproteiny małej gęstości (ox-LDL, ang. *oxided low density lipoprotein*). Cząsteczki utlenionego LDL są rozpoznawane i wychwytywane przez komórki układu immunologicznego, takie jak monocyty i makrofagi. Efektem ubocznym tego procesu jest powstanie komórek piankowatych, które zostają wbudowane w ścianę naczynia. Dodatkowo mechanotransdukcja odpowiedzialna jest za pobudzenie migracji komórek mięśni gładkich z błony wewnętrznej do intymy, co również sprzyja rozrostowi złogów miażdżycowych [57, 58, 136, 137].

Aterogenne działanie niskiego WSS jest tak silne, że proces miażdżycowy z dużym prawdopodobieństwem będzie miał miejsce w tych punktach układu krążenia, w których takie naprężenie występuje. Niski lub oscylacyjny WSS wydaje się więc być warunkiem koniecznym do powstania złogów miażdżycowych.

### 2.1.6 Eksperymentalne badania nad miażdżycą

Aby zbadać, czy stworzony model odpowiada rzeczywistości, niezbędne jest porównanie wyników przewidzianych teoretycznie z danymi doświadczalnymi. Transport makromolekuł LDL i albumin wewnątrz ściany naczynia krwionośnego był przedmiotem wielu eksperymentów zarówno *in-vivo*, jak i *ex-vivo* [8, 10, 44, 138–143]. Jednak nie wszystkie te wyniki są odpowiednie do weryfikacji modelu.

W badaniach *in-vivo* problemem jest obecność czynników o nieznanym wpływie na transport LDL, które zaburzają otrzymane wyniki. Takimi czynnikami są między innymi substancje hipertensynogenne, które mają wywołać u badanych osobników podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Ponadto stężenie wprowadzonych do krwi znaczników, których poziom w ścianie tętnicy ma odpowiadać stężeniu lipoprotein LDL, maleje z upływem czasu, co również utrudnia analizę [44, 141–143].

Część przedstawionych w literaturze wyników doświadczeń *ex-vivo* również nie jest odpowiednia do weryfikacji stworzonego modelu ściany tętnicy. Większość doświadczeń *ex-vivo* przeprowadzona była bowiem na tętnicach pozbawionych warstwy śródbłonna lub na takich, których sposób pozyskania z dużym prawdopodobieństwem powodował uszkodzenie tej warstwy ściany naczynia [138–140, 144].

Dopiero unikatowa procedura badań *ex-vivo* z wykorzystaniem aorty piersiowej pozyskanej od samic białego królika nowozelandzkiego przedstawiona w [10] przez Curmiego, a wykorzystana ponownie w późniejszych doświadczeniach przez Meyera [8] zagwarantowała, że kształt ściany naczynia w czasie eksperymentu pozostał niezmienny, a warstwa śródbłonna nie została w żaden sposób naruszona. W procedurze tej w naczyniu nie dochodzi do spadków ciśnienia, które powodowałyby zapadnięcie się ściany naczynia i w konsekwencji zmianę jej fizjologicznej struktury.

W czasie eksperymentu zbiornik ciśnieniowy wypełniony roztworem z radioaktywnym  $^{131}\text{I}$ -LDL w stężeniu 0.15 mg/ml podłączany był do naczynia jeszcze przed odłączeniem od naturalnego krążenia. Zbiornik ten umożliwia utrzymanie przez zadany czas przepływu o żądanych parametrach po zatrzymaniu krążenia. Zaletą tej procedury jest możliwość dostosowania ciśnienia krwi bez użycia substancji wazoaktywnych, czyli naczynioaktywnych [8, 10].

Po zakończonej inkubacji w roztworze ze znaczącymi molekułami  $^{131}\text{I}$ -LDL badane naczynie krwionośne było wycinane i dzielone na fragmenty, które następnie szybko zamrażano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$ . Aby wyznaczyć profil względnego stężenia LDL w badanej ścianie wykorzystana została metoda cięcia seryjnego za-

mrożonej tkanki (ang. *serial frozen sectioning technique*). Metoda ta polega na podziale ściny naczyń na plasterki *en-face* o grubości 20- $\mu$ m. Przy użyciu licznika gamma w każdym fragmencie szacowana była zawartość radioaktywnego jodu  $^{131}\text{I}$ . Względne stężenie lipoprotein LDL wyznaczane było jako ilość zliczeń w danym fragmencie tkanki na minutę na jednostkę objętości, podzielone przez ilość zliczeń w swobodnym roztworze na minutę na jednostkę objętości.

Eksperymenty Curmiego i Meyera miały na celu zbadanie wpływu zmian ciśnienia na transport lipoprotein LDL. W doświadczeniach tych określone zostało stężenie znaczonego jodem makromolekuł LDL w ścianie tętnicy w warunkach normalnego ciśnienia i w warunkach nadciśnienia. W pierwotnym eksperymencie Curmi przeprowadził badania dla fizjologicznego ciśnienia transmuralnego równego 70 mmHg oraz dla silnego nadciśnienia, dla którego ciśnienie transmuralne wynosiło 160 mmHg. Meyer dodatkowo zbadał transport LDL w warunkach średniego nadciśnienia, gdzie ciśnienie transmuralne wynosiło 120 mmHg [8, 10].

Mimo wielu podobieństw, między eksperymentami Curmiego i Meyera istnieją też ważne różnice. Najistotniejszą z nich jest czas inkubacji naczyń w roztworze z radioaktywnym  $^{131}\text{I}$ -LDL. Curmi przeprowadził eksperyment dla czasów inkubacji wynoszących 5 minut, 30 minut, 1 godzina i 2 godziny [10]. W doświadczeniach przeprowadzonych przez Meyera czas inkubacji wynosił zawsze 30 minut [8].

Ponadto Curmi badał dodatkowo wypłukiwanie LDL ze ściany naczyń. W doświadczeniu tym tętnica przez 30 minut była przepłukiwana roztworem z  $^{131}\text{I}$ -LDL, tak jak w poprzednim eksperymencie. Po tym czasie zmieniano płyn przepływający na roztwór pozbawiony znaczonego LDL i pozostawiano na kolejne 30 minut [10].

Wadą przedstawionych wyników eksperymentalnych jest mała rozdzielczość otrzymanych wyników. Pierwszy wycięty fragment ściany naczyń zawierał bowiem śródbłonek, błonę wewnętrzną, IEL i część błony środkowej. Z powodu braku dokładniejszych rozkładów stężenia LDL w ścianie tętnicy, wyniki te zostały jednak wykorzystane do weryfikacji teoretycznych modeli transportu LDL.

### 2.1.7 Wnioski istotne w modelowaniu

Informacja o warstwowej strukturze ściany tętnicy stanowi podstawę teoretycznego opisu tego ośrodka. Budowa poszczególnych warstw posłużyła natomiast do wyznaczenia ich parametrów transportu. Stworzony model ma na celu zbadanie wpływu parametrów biomechanicznych na transport LDL. Z tego względu bardzo istotne są mechanizmy oddziaływania nadciśnienia i ściennego naprężenia ścinającego na strukturę ściany naczyń. W modelowaniu uwzględniony zostanie wzrost frakcji nieszczelnych połączeń pod wpływem oddziaływania niskiego WSS i nadciśnienia oraz wywołana podwyższonym ciśnieniem kompresja błony wewnętrznej.

## 2.2 Transport w ośrodkach porowatych

Opis transportu substancji przez ścianę naczynia krwionośnego to złożone zagadnienie. Biologiczna tkanka ma bowiem skomplikowaną budowę, a transport substancji odbywa się przez zawiłą sieć wzajemnie połączonych porów. Dokładny matematyczny opis takiego ośrodka z uwzględnieniem wewnętrznej struktury każdego z porów jest praktycznie niemożliwy.

Znacznym uproszczeniem skomplikowanego problemu modelowania transportu w ośrodkach porowatych jest wykorzystanie opisu fenomenologicznego. Metodą, która umożliwia przejście od opisu mikroskopowego uwzględniającego poszczególne pory do makroskopowego opisu dynamiki w całym ośrodku porowatym jest przedstawiona przez Stephena Whitakera w [145] technika lokalnego uśredniania po objętości (ang. *local volume-averaging technique*) [146].

### 2.2.1 Teoria lokalnego uśredniania po objętości

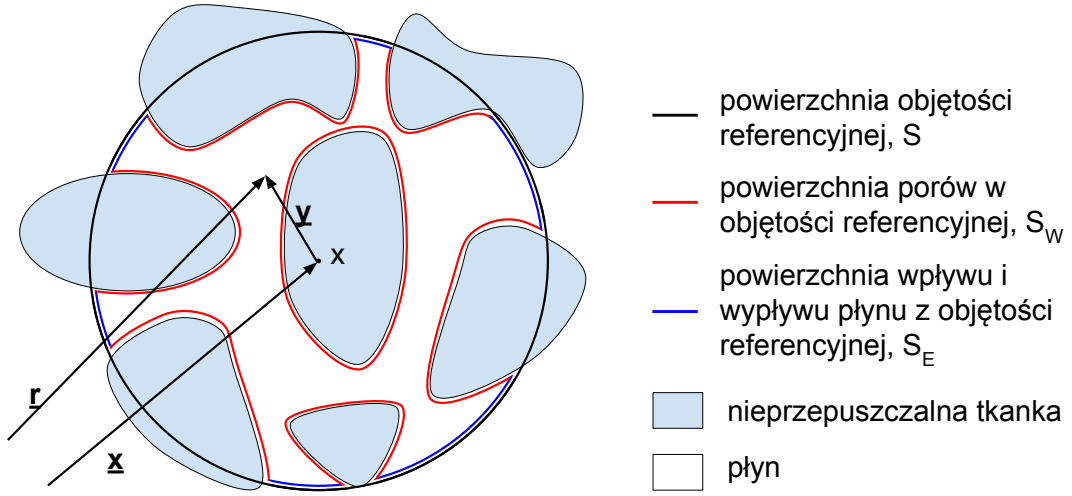
Whitaker w swojej pracy rozważał transport dyfuzyjny i dyspersyjny w ośrodku porowatym. W zaproponowanym przez niego opisie zamiast wielkościami mikroskopowymi, operuje się wielkościami uśrednionymi w obrębie powiązanej z danym punktem lokalnej reprezentatywnej objętości elementarnej (REV, ang. *representative elementary volume*) [147]. W ujęciu tym mikroskopowe równanie transportu zastępowane jest równaniem uśrednionym w lokalnej objętości elementarnej (ang. *volume-averaged transport equation*). Metoda lokalnego uśredniania jest obecnie powszechnie wykorzystywana do wyznaczania równań opisujących układy wielofazowe, w tym ośrodki porowate [148–151].

W technice lokalnego uśredniania po objętości z każdym punktem w przestrzeni  $x$  powiązana jest lokalna reprezentatywna objętość elementarna  $V_T$ , zamknięta powierzchnią  $S$ . Dla uproszczenia można założyć, że powierzchnia otaczająca objętość elementarną jest sferyczna. Promień tej sfery musi być dużo większy niż wymiary porów. Uproszczony schemat reprezentatywnej objętości elementarnej pokazany jest na rysunku 2.9.

W objętości elementarnej  $V_T$  płyn zajmuje objętość  $V_F$ . Objętości te powiązane są ze sobą przez współczynnik porowatości:

$$V_F = \varepsilon V_T \quad (2.1)$$

Objętość elementarna  $V_T$  jest stała w każdym punkcie, jednak wielkości  $V_F$  i  $\varepsilon$  w ogólności mogą zależeć od położenia w ośrodku porowatym. Ponieważ struktura poszczególnych warstw ściany naczynia jest jednorodna, można założyć, że w każdej z warstw współczynnik porowatości, a więc także objętość płynu wewnątrz obszaru REV, są stałe.



Rysunek 2.9: Reprezentatywna objętość elementarna, w której następuje uśrednienie. Wektor  $\vec{x}$  wskazuje na punkt  $x$  z którym powiązana jest REV. Wektory  $\vec{y}$  i  $\vec{r} = \vec{x} + \vec{y}$  wskazują na punkty wewnątrz objętości elementarnej, które brane są pod uwagę podczas obliczania średnich.

Dla dowolnej wielkości  $B$  średnia w całej reprezentatywnej objętości elementarnej zdefiniowana jest jako:

$$\langle B \rangle_T = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} B dV \quad (2.2)$$

Symbol ' $\langle \rangle_T$ ' oznacza średnią wielkość w całej objętości elementarnej. Jeżeli  $B$  przyjmuje niezerowe wartości jedynie w objętości dostępnej dla płynu, wówczas:

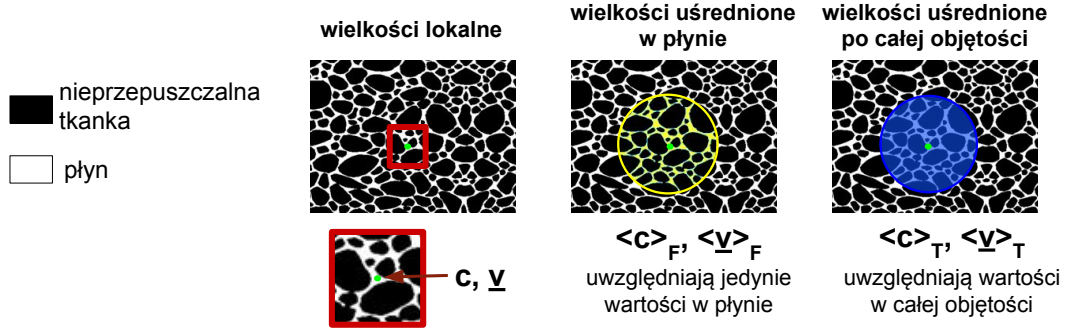
$$\langle B \rangle_T = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} B dV = \frac{1}{V_T} \int_{V_F} B dV = \varepsilon \frac{1}{V_F} \int_{V_F} B dV = \varepsilon \langle B \rangle_F \quad (2.3)$$

Symbol ' $\langle \rangle_F$ ' oznacza średnią wielkość w płynie zawartym w objętości elementarnej. Zestawienie trzech rodzajów opisu stężenia i prędkości w danym punkcie ośrodka porowatego pokazane zostało na rysunku 2.10.

Gdy wielkość  $B$  jest wektorem, analogicznie do średniej wielkości  $B$  można wyznaczyć średnią dywergencję wektora  $\vec{B}$ :

$$\langle \nabla \cdot \vec{B} \rangle_T = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\nabla \cdot \vec{B}) dV = \frac{1}{V_T} \int_{V_F} \nabla \cdot \vec{B} dV = \varepsilon \frac{1}{V_F} \int_{V_F} \nabla \cdot \vec{B} dV = \varepsilon \langle \nabla \cdot \vec{B} \rangle_F \quad (2.4)$$

Powyższa średnia dywergencja  $\langle \nabla \cdot \vec{B} \rangle_T$  ma sens fizyczny. To średni wypływ na jednostkę objętości przez całą objętość elementarną. Natomiast  $\langle \nabla \cdot \vec{B} \rangle_F$  to wypływ przez dostępną dla płynu objętość porów. Całkowity wypływ z objętości porów



Rysunek 2.10: Różne możliwości opisu wielkości (stężenia, prędkości) w punkcie  $x$  w ośrodku porowatym. w opisie *mikroskopowym* dana wielkość wyznaczana jest w punkcie  $x$ . W opisie *uśrednionym lokalnie w płynie* wielkość w punkcie  $x$  wyznaczana jest jako średnia w płynie zawartym w objętości REV, który na rysunku zaznaczony jest na żółto. Natomiast w opisie *uśrednionym lokalnie w całej objętości REV* wielkość w punkcie  $x$  wyznaczana jest jako średnia po całym obszarze zaznaczonym na niebiesko, w tym po tkance, w której uśredniana wartość wynosi zero.

musi być równy całkowitemu wypływowi przez powierzchnię  $S_F$  zamykającą płyn wewnątrz objętości elementarnej. Powierzchnia ta złożona jest z powierzchni ścian porów wewnątrz danej objętości  $S_W$  i tak zwanej powierzchni wymiany  $S_E$  przez którą płyn wpływa i wypływa do i z objętości REV:

$$S_F = S_W + S_E \quad (2.5)$$

Wypływ przez ściany zdefiniowany jest jako:

$$\int_{S_W} \vec{B} \cdot d\vec{S}, \quad (2.6)$$

gdzie  $\vec{S}$  to wektor powierzchni. Dla transportu cząsteczek wyraz ten wyraża produkcję lub ubytek cząstek na skutek heterogenicznej reakcji chemicznej zachodzącej na powierzchni porów.

Wypływ przez powierzchnię  $S_E$ , czyli przez kanały poru może natomiast zostać wyznaczony jako:

$$\nabla \cdot \int_{V_F} \vec{B} dV = \nabla \cdot (V_F \langle \vec{B} \rangle_F) \quad (2.7)$$

Całkowity wypływ z objętości dostępnej dla płynu równy jest sumie wypływu przez kanały oraz przez ściany ośrodka porowatego, zatem:

$$\int_{V_F} (\nabla \cdot \vec{B}) dV = \nabla \cdot \int_{V_F} \vec{B} dV + \int_{S_W} \vec{B} \cdot d\vec{S} \quad (2.8)$$

Dzieląc powyższe równanie obustronnie przez całkowitą objętość elementarną uzyskany zostaje wzór na średnią dywergencję wektora  $\vec{B}$  w całej objętości elementarnej:

$$\langle \nabla \cdot \vec{B} \rangle_T = \varepsilon \langle \nabla \cdot \vec{B} \rangle_F = \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{B} \rangle_F) + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{B} \cdot d\vec{S} \quad (2.9)$$

Równanie (2.9) zostało otrzymane przez Whitakera w [145]. Jest to tak zwana teoria lokalnego uśrednienia dywergencji (ang. *theorem for the volume average of a divergence*). W późniejszych pracach Slattery [152] oraz Gray [151] przedstawili inne możliwe wyprowadzenia tej teorii.

Wektor  $\vec{B}$  może reprezentować dowolną wielkość skalarną  $\psi$  przemnożoną przez stały wektor  $\vec{A}$ :

$$\vec{B} = \psi \vec{A} \quad (2.10)$$

Wówczas dywergencja wektora  $\vec{B}$  będzie związana z gradientem skalarnej wielkości  $\psi$ :

$$\nabla \cdot (\psi \vec{A}) = \vec{A} \nabla \psi + \psi \nabla \cdot \vec{A} = \vec{A} \nabla \psi \quad (2.11)$$

Korzystając z teorii o lokalnym uśrednieniu dywergencji można wyprowadzić więc teorię o lokalnym uśrednieniu gradientu (ang. *theorem for the volume average of a gradient*):

$$\langle \nabla \cdot (\psi \vec{A}) \rangle_T = \varepsilon \langle \nabla \cdot (\psi \vec{A}) \rangle_F = \nabla \cdot (\varepsilon \langle \psi \vec{A} \rangle_F) + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \psi \vec{A} \cdot d\vec{S} \quad (2.12)$$

Korzystając z (2.11) oraz wykorzystując fakt, że wektor  $\vec{A}$  jest stały możemy zapisać:

$$\varepsilon \vec{A} \cdot \langle \nabla \psi \rangle_F = \vec{A} \cdot (\nabla (\varepsilon \langle \psi \rangle_F)) + \frac{\vec{A}}{V_T} \cdot \left( \int_{S_W} \psi d\vec{S} \right) \quad (2.13)$$

Ostatecznie, lokalnie uśredniony gradient przyjmuje postać:

$$\langle \nabla \psi \rangle_T = \varepsilon \langle \nabla \psi \rangle_F = \nabla (\varepsilon \langle \psi \rangle_F) + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \psi d\vec{S} \quad (2.14)$$

Teoria ta, podobnie jak poprzednia została przedstawiona przez Whitakera w [145].

Brakującą wielkością do wyprowadzenia lokalnie uśrednionego równania transportu jest średnia wartości średniej:

$$\langle \langle \psi \rangle_T \rangle_T = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \langle \psi \rangle_T |_{\vec{x}+\vec{y}} dV \quad (2.15)$$

Wartość  $\langle \psi \rangle_T$  pod znakiem całki wyznaczana jest w każdym punkcie objętości, co zaznaczone jest przez symbol  $|_{\vec{x}+\vec{y}}$ . Aby oszacować tę wielkość przydatne jest rozwinięcie średniej w szereg Taylora w punkcie  $\vec{x} + \vec{y}$ :

$$\langle \psi \rangle_T |_{\vec{x}+\vec{y}} = \langle \psi \rangle_T |_{\vec{x}} + \vec{y} \cdot \nabla \langle \psi \rangle_T |_{\vec{x}} + \dots \quad (2.16)$$

Wykorzystując to rozwinięcie w równaniu na uśrednioną wartość średniej, przed znak całki można wyciągnąć stały czynnik  $\langle \psi \rangle_T |_{\bar{x}}$ , czyli średnią wyznaczoną w stałym dla danej objętości elementarnej punkcie  $x$ . Wówczas:

$$\langle \langle \psi \rangle_T \rangle_T = \langle \psi \rangle_{T\bar{x}} + \nabla \langle \psi \rangle_{T\bar{x}} \cdot \left( \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \vec{y} dV \right) + \dots \quad (2.17)$$

### 2.2.2 Modelowanie transportu w ośrodku porowatym

Przedstawione w powyższym rozdziale teorie opisujące średnie wartości wielkości skalarnych, wektorów, średnich, gradientów i dywergencji mogą zostać wykorzystane do wyprowadzenia lokalnie uśrednionego równania transportu cząsteczek. Mikroskopowo transport substancji w dowolnym punkcie płynu wypełniającego pory opisany jest równaniem:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J}_D - \nabla \cdot (\vec{v}c) + r \quad (2.18)$$

gdzie  $c$  jest molowym stężeniem substancji rozpuszczonej w płynie,  $\vec{v}$  to prędkość środka masy cząsteczek substancji rozpuszczonej,  $t$  to czas,  $\vec{J}_D$  to strumień dyfuzyjny, a  $r$  to źródło reprezentujące homogeniczną produkcję cząsteczek w objętości płynu. W rozważanym układzie reakcja homogeniczna nie występuje. W warstwie medii dochodzi jedynie do pochłaniania cząsteczek LDL na powierzchni komórek mięśni gładkich, ale jest to reakcja heterogeniczna. Dlatego dla układu, jakim jest ściana naczynia krwionośnego współczynnik  $r = 0$ .

Występująca w powyższym równaniu prędkość środka masy cząsteczek ( $\vec{v}$ ), czyli prędkość z jaką płyn unosi cząstkę, jest mniejsza niż prędkość rozpuszczalnika w danym punkcie ( $\vec{v}_F$ ). Ośrodek porowaty jest bowiem bardziej przepuszczalny dla rozpuszczalnika niż dla substancji rozpuszczonej. Odbicie cząsteczki od ścian ośrodka powoduje zmniejszenie energii kinetycznej cząstek i redukcję transportu adwekcyjnego. Aby opisać zmniejszoną prędkość unoszenia cząstki, Staverman wprowadził czynnik hamujący  $\gamma = 1 - \sigma_f$ , gdzie  $\sigma_f$  to współczynnik odbicia filtracyjnego [153]. Ograniczona prędkość unoszenia cząstki wyrażona jest wówczas jako:

$$\vec{v} = (1 - \sigma_f) \vec{v}_F \quad (2.19)$$

Kedem i Katchalsky w [154] pokazali, że współczynnik odbicia filtracyjnego związany jest ze współczynnikiem odbicia osmotycznego  $\sigma_d$ , który uwzględnia wpływ selektywnej przepuszczalności ośrodka porowatego na filtrację rozpuszczalnika. Autorzy ci udowodnili, że dla roztworów rozcieńczonych, dla których ilość cząsteczek substancji rozpuszczonej jest dużo mniejsza od ilości cząsteczek wody, współczynnik odbicia osmotycznego równy jest współczynnikowi odbicia filtracyjnego:

$$\sigma = \sigma_d = \sigma_f \quad (2.20)$$



Własność ta została wykorzystana dla wyznaczenia zależności współczynnika odbicia od budowy i struktury ośrodka porowatego [155].

Średnia równania transportu (2.18) po całej reprezentatywnej objętości elementarnej wyrażona jest jako:

$$\frac{1}{V_T} \int_{V_T} \frac{\partial c}{\partial t} dV = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} [-\nabla \cdot \vec{J}_D - \nabla \cdot ((1 - \sigma) \vec{v}_F c)] dV \quad (2.21)$$

$$\left\langle \frac{\partial c}{\partial t} \right\rangle_T = - \left\langle \nabla \cdot ((1 - \sigma) \vec{v}_F c) \right\rangle_T - \left\langle \nabla \cdot \vec{J}_D \right\rangle_T \quad (2.22)$$

Aby wyznaczyć pierwszy wyraz równania (2.22) wykorzystana może zostać ogólna teoria transportu Reynoldsa:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{V_T(t)} c dV = \int_{V_F(t)} \frac{\partial c}{\partial t} dV + \oint_{S(t)} \vec{v}_{SF} \cdot d\vec{S} \quad (2.23)$$

gdzie  $\vec{v}_{SF}$  jest zależną od czasu prędkością powierzchni  $S$ . Przy założeniu, że ośrodek porowaty jest nieściśliwy i objętość elementarna nie zmienia się w czasie, prędkość  $\vec{v}_{SF} = 0$ . Wówczas:

$$\int_{V_T} \frac{\partial c}{\partial t} dV = \frac{\partial}{\partial t} \int_{V_T} c dV \quad (2.24)$$

czyli:

$$\left\langle \frac{\partial c}{\partial t} \right\rangle_T = \frac{\partial}{\partial t} \langle c \rangle_T \quad (2.25)$$

Drugi wyraz równania (2.22) opisuje uśredniony transport adwekcyjny. Korzystając z teorii lokalnego uśrednienia dywergencji (2.9) wyraz ten można zapisać jako:

$$\langle \nabla \cdot ((1 - \sigma) \vec{v}_F c) \rangle_T = \nabla \cdot \langle (1 - \sigma) \vec{v}_F c \rangle_T + \frac{1}{V_T} \int_{S_w} (1 - \sigma) c \vec{v}_F \cdot d\vec{S} \quad (2.26)$$

Gdy ciało stałe tworzące ośrodek porowaty jest sztywne i nieprzepuszczalne, prędkość  $\vec{v}_F$  na granicy porów jest prostopadła do tej granicy, więc:

$$d\vec{S} \cdot \vec{v}_F = 0 \quad \text{na powierzchni } S_w \quad (2.27)$$

Równanie (2.26) można więc uprościć:

$$\langle \nabla \cdot ((1 - \sigma) \vec{v}_F c) \rangle_T = \nabla \cdot \langle (1 - \sigma) \vec{v}_F c \rangle_T = \nabla \cdot [(1 - \sigma) \langle \vec{v}_F c \rangle_T] \quad (2.28)$$

Aby oszacować średni iloczyn  $\langle \vec{v}_F c \rangle_T$  niezbędne jest zdefiniowanie odchyleń wartości lokalnych w danym punkcie od wartości średnich wyznaczonych w objętości elementarnej powiązanej z danym punktem:

$$\tilde{c} = c - \langle c \rangle_F \quad (2.29)$$

$$\tilde{\vec{v}}_F = \vec{v}_F - \langle \vec{v}_F \rangle_F \quad (2.30)$$

Z własności wartości średniej wynika, że suma odchyłeń od wartości średnich w całej objętości elementarnej wynosi zero, więc:

$$\int_{V_T} \tilde{c} dV = 0 \quad (2.31)$$

$$\int_{V_T} \tilde{v} dV = 0 \quad (2.32)$$

Wykorzystując odchylenie prędkości od wartości średniej, średni iloczyn prędkości i stężenia z równania 2.28 można przedstawić jako:

$$\begin{aligned} \langle \vec{v}_F c \rangle_T &= \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \vec{v}_F c dV = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} c (\tilde{v}_F + \langle \vec{v}_F \rangle_F) dV \\ &= \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \tilde{v}_F c dV + \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \langle \vec{v}_F \rangle_F c dV \end{aligned} \quad (2.33)$$

Wykorzystując rozwinięcie średniej prędkości w szereg Taylora (równanie (2.16)), ostatni wyraz równania (2.33) można zapisać jako:

$$\begin{aligned} \langle \langle \vec{v}_F \rangle_F c \rangle_T &= \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\langle \vec{v}_F |_{\vec{x}+\vec{y}} \rangle_F c) dV \\ &= \frac{1}{V_T} \int_{V_T} c \langle \vec{v}_F \rangle_F |_{\vec{x}} dV + \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (c \vec{y} \cdot \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F |_{\vec{x}}) dV + \dots \\ &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \frac{1}{V_T} \int_{V_T} c dV + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \left( \frac{1}{V_T} \int_{V_T} c \vec{y} dV \right) + \dots \\ &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle c \vec{y} \rangle_T + \dots \end{aligned} \quad (2.34)$$

Równanie (2.33) można więc w przybliżeniu zapisać jako:

$$\langle \vec{v}_F c \rangle_T = \langle \tilde{v}_F c \rangle_T + \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle c \vec{y} \rangle_T \quad (2.35)$$

Analogicznie, w kolejnym kroku niezbędne jest wykorzystanie odchylenia lokalnego stężenia od wartości średnich:

$$\begin{aligned} \langle \vec{v}_F c \rangle_T &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle c \vec{y} \rangle_T + \langle \tilde{v}_F c \rangle_T \\ &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle (\tilde{c} + \langle c \rangle_F) \vec{y} \rangle_T + \langle \tilde{v}_F (\tilde{c} + \langle c \rangle_F) \rangle_T \end{aligned} \quad (2.36)$$

Rozwijając średnie stężenie w szereg Taylora, po przekształceniach można otrzy-

mać przybliżony wzór na średni iloczyn prędkości i stężenia:

$$\begin{aligned}
 \langle \vec{v}_F c \rangle_T &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{c} \rangle_T + \langle \tilde{\vec{v}}_F \langle c \rangle_F \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \tilde{y} \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \langle c \rangle_F \tilde{y} \rangle_T \\
 &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{c} \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \tilde{y} \rangle_T + \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \tilde{\vec{v}}_F (\langle c \rangle_F |_{\vec{x}} + \nabla \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} \cdot \tilde{y}) dV + \\
 &+ \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \tilde{y} (\langle c \rangle_F |_{\vec{x}} + \nabla \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} \cdot \tilde{y}) dV \\
 &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{c} \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \tilde{y} \rangle_T + \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\tilde{\vec{v}}_F \langle c \rangle_F |_{\vec{x}}) dV + \\
 &+ \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\tilde{\vec{v}}_F \nabla \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} \cdot \tilde{y}) dV + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\tilde{y} \langle c \rangle_F |_{\vec{x}}) dV + \\
 &+ \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\tilde{y} \nabla \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} \cdot \tilde{y}) dV \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} dV
 \end{aligned}$$

Wyrażenia na średnią i dywergencję średniej wyznaczone w punkcie  $x$  mogą zostać wyciągnięte przed znak całki:

$$\begin{aligned}
 \langle \vec{v}_F c \rangle_T &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{c} \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \tilde{y} \rangle_T + \langle c \rangle_F \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \tilde{\vec{v}}_F dV + \\
 &+ \nabla \langle c \rangle_F \cdot \left( \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\tilde{\vec{v}}_F \tilde{y}) dV \right) + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \left( \langle c \rangle_F \frac{1}{V_T} \int_{V_T} \tilde{y} dV \right) + \\
 &+ \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \nabla \langle c \rangle_F \cdot \left( \frac{1}{V_T} \int_{V_T} (\tilde{y} \tilde{y}) dV \right) \\
 &= \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{c} \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \tilde{y} \rangle_T + \nabla \langle c \rangle_F \cdot \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{y} \rangle_T + \\
 &+ \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \nabla \langle c \rangle_F \cdot \langle \tilde{y} \tilde{y} \rangle_T
 \end{aligned} \tag{2.37}$$

Średni iloczyn prędkości makromolekuł i stężenia z równania (2.28) można w skrócie zapisać jako:

$$\langle \vec{v} c \rangle_T = (1 - \sigma) \langle \vec{v}_F c \rangle_T = (1 - \sigma) \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T + \vec{\Omega} + \vec{\Omega}_m \tag{2.38}$$

gdzie:

$$\vec{\Omega} = (1 - \sigma) \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{c} \rangle_T \tag{2.39}$$

$$\vec{\Omega}_m = (1 - \sigma) \left( \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \tilde{y} \rangle_T + \nabla \langle c \rangle_F \cdot \langle \tilde{\vec{v}}_F \tilde{y} \rangle_T + \nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \nabla \langle c \rangle_F \cdot \langle \tilde{y} \tilde{y} \rangle_T \right) \tag{2.40}$$

Wektor  $\vec{\Omega}$  to wektor mechanicznej dyspersji, a  $\vec{\Omega}_m$  to wektor, który określany jest jako dodatkowa mikroskopowa dyspersja. Oba te wektory uwzględniają wpływ lokalnych fluktuacji prędkości i są proporcjonalne do gradientu stężenia  $\nabla \langle c \rangle_F$ . Odchylenie stężenia  $\tilde{c}$  pośrednio zależy bowiem od gradientu  $\nabla \langle c \rangle_F$ .

Główne źródła dla przestrzennego odchylenia  $\tilde{c}$  to dyfuzja i heterogeniczna reakcja pierwszego rzędu, zachodząca na powierzchni ośrodka porowatego. Reakcja ta wyrażona jest jako [156]:

$$R = k \langle c \rangle_F \tag{2.41}$$

Na tej podstawie Goyeau w [157] i Whitaker w [156] badając zależność  $\tilde{c}$  od średniego stężenia i od gradientu stężenia zaproponowali jawną formę dla przestrzennego odchylenia stężenia  $\tilde{c}$ :

$$\tilde{c} = \vec{b} \cdot \nabla \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} + s \langle c \rangle_F |_{\vec{x}} + \Psi \quad (2.42)$$

Wektor  $\vec{b}$  i skalar  $s$  to tak zwane zmienne zamykające (ang. *closure variables*), a  $\Psi$  to dowolna funkcja. Ponieważ w omawianym modelu reakcja zachodzi jedynie w warstwie medii, w pozostałych warstwach (śródbłonku, intymie i IEL)  $s = 0$ . Ponadto Ryan w [158] pokazał, że czynnik ten może zostać pominięty również dla jednorodnych, symetrycznych ośrodków, takich jak media [157]. Ostatecznie więc:

$$\tilde{c} = \vec{b} \cdot \nabla \langle c \rangle_F + \Psi \quad (2.43)$$

Z analizy przeprowadzonej przez Whitakera w [156] wynika, że w porównaniu do tradycyjnej mechanicznej dyspersji znaczenie dodatkowej dyspersji jest niewielkie, gdyż:

$$\nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \langle \tilde{c} \vec{y} \rangle_T \ll \langle \tilde{v}_F \tilde{c} \rangle_T \quad (2.44)$$

$$\nabla \langle c \rangle_F \cdot \langle \tilde{v}_F \vec{y} \rangle_T \ll \langle \tilde{v}_F \tilde{c} \rangle_T \quad (2.45)$$

$$\nabla \langle \vec{v}_F \rangle_F \cdot \nabla \langle c \rangle_F \cdot \langle \vec{y} \vec{y} \rangle_T \ll \langle \tilde{v}_F \tilde{c} \rangle_T \quad (2.46)$$

Czyli:

$$\vec{\Omega}_m \ll \vec{\Omega} \quad (2.47)$$

Podsumowując, [156]

$$\vec{\Omega} = \langle \tilde{v}_F \tilde{c} \rangle_T \approx \langle \tilde{v}_F \cdot \vec{b} \rangle_T \nabla \langle c \rangle_F = -D_m \nabla \langle c \rangle_F, \quad (2.48)$$

gdzie:

$$D_m = -\langle \tilde{v}_F \cdot \vec{b} \rangle_T \quad (2.49)$$

jest współczynnikiem mechanicznej dyspersji [159]. Jak widać, przedstawienie wektora mechanicznej dyspersji jest analogiczne do strumienia dyfuzji [160].

Ostateczna forma średniej iloczynu prędkości makromolekuł i ich stężenia wyrażony jest więc jako:

$$\langle \vec{v} c \rangle_T = (1 - \sigma) \langle \vec{v}_F \rangle_F \langle c \rangle_T - D_m \nabla \langle c \rangle_F \quad (2.50)$$

Łącząc równania (2.28), (2.33) i (2.50) powstaje wyrażenie na drugi wyraz uśrednionego równania transportu (2.22):

$$\langle \nabla \cdot ((1 - \sigma) \vec{v}_F c) \rangle_T = \nabla \cdot [(1 - \sigma) \langle c \rangle_F \langle \vec{v}_F \rangle_T] - D_m \nabla^2 \langle c \rangle_F \quad (2.51)$$

W uśrednionym równaniu transportu (2.22) do wyznaczenia pozostał jeszcze czynnik opisujący uśrednioną dywergencję strumienia dyfuzyjnego  $\langle \nabla \cdot \vec{J}_D \rangle_T$ . Oszacowanie tego wyrazu jest najbardziej skomplikowane. Z teorii lokalnego uśrednienia dywergencji (2.9), wynika, że gdy w danym obszarze referencyjnym porowatość  $\varepsilon$  jest stała, wówczas:

$$\langle \nabla \cdot J_D \rangle_T = \varepsilon \langle \nabla \cdot \vec{J}_D \rangle_F = \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{J}_D \rangle_F) + \frac{\varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \vec{J}_D d\vec{S} \quad (2.52)$$

Czynnik

$$R = \frac{\varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \vec{J}_D d\vec{S} \quad (2.53)$$

opisuje wpływ cząstek z powierzchni porów. Jest to wspomniana reakcja heterogeniczna. W śródbłonku, intymie i IEL nie dochodzi do wymiany cząstek na powierzchni ośrodka porowatego. W błonie środkowej natomiast dochodzi do pochłaniania cząsteczek LDL na powierzchni komórek mięśni gładkich. Jest to reakcja pierwszego rzędu [156], więc:

$$R = k \langle c \rangle_F \quad (2.54)$$

Oszacowanie pierwszego wyrazu równania (2.52) wymaga zastosowania teorii lokalnego uśrednienia gradientu. Przy założeniu, że współczynnik dyfuzji jest stały w danej warstwie:

$$\varepsilon \langle J_D \rangle_F = -\varepsilon \langle D \nabla c \rangle_F = -D \varepsilon \nabla \langle c \rangle_F - \frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} c d\vec{S} \quad (2.55)$$

Całka powierzchniowa  $\frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} c d\vec{S}$  wymaga dalszego oszacowania. W tym celu, podobnie jak dla iloczynu średnich, wykorzystane może zostać odchylenie wartości lokalnych od wartości średnich w płynie:

$$\tilde{c} = c - \langle c \rangle_F \quad (2.56)$$

Wówczas:

$$\frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} c d\vec{S} = \frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} (\langle c \rangle_F + \tilde{c}) d\vec{S} \quad (2.57)$$

Wartość  $\langle c \rangle_F$  z równania (2.57) to wartość średnia wyznaczona w objętości referencyjnej powiązanej z każdym punktem powierzchni  $S_W$ . Wykorzystanie rozwinięcia w szereg Taylora średniego stężenia prowadzi do równania:

$$\begin{aligned} \frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \langle c \rangle_F d\vec{S} &= \frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \langle c \rangle_F|_{\vec{x}} d\vec{S} + \frac{D \varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \vec{y} \cdot \nabla \langle c \rangle_F|_{\vec{x}} d\vec{S} \\ &= \frac{D \varepsilon}{V_T} \langle c \rangle_F \int_{S_W} d\vec{S} + \frac{D \varepsilon}{V_T} \nabla \langle c \rangle_F \cdot \int_{S_W} \vec{y} d\vec{S} \end{aligned} \quad (2.58)$$

Pierwsza z całek z równania (2.58) jest prosta do oszacowania na podstawie lokalnego uśrednienia gradientu (2.14):

$$\frac{1}{V_T} \int_{S_W} 1 d\vec{S} = \varepsilon \langle \nabla 1 \rangle_F - \nabla (\varepsilon \langle 1 \rangle_F) = -\nabla \varepsilon = 0 \quad (2.59)$$

Wartości drugiej całki powiązana jest z teorią lokalnej dywergencji dla wektora  $\vec{r}$  (rysunek 2.9):

$$\begin{aligned} \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{r} d\vec{S} &= \varepsilon \langle \nabla \cdot \vec{r} \rangle_F - \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{r} \rangle_F) \\ \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{x} d\vec{S} + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{y} d\vec{S} &= 3\varepsilon - \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{y} \rangle_F) - \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{x} \rangle_F) \\ \vec{x} \frac{1}{V_T} \int_{S_W} 1 d\vec{S} + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{y} d\vec{S} &= 3\varepsilon - \nabla \cdot (\varepsilon \langle \vec{y} \rangle_F) - \vec{x} \cdot \nabla \varepsilon - (\nabla \cdot \vec{x}) \varepsilon \\ -\vec{x} \nabla \varepsilon + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{y} d\vec{S} &= 3\varepsilon - \nabla \cdot \langle \vec{y} \rangle_T - \vec{x} \cdot \nabla \varepsilon - 3\varepsilon \end{aligned}$$

Ostatecznie więc:

$$\frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{y} d\vec{S} = -\nabla \cdot \langle \vec{y} \rangle_T \quad (2.60)$$

Goyeau [157] badając układy dendryczne wyznaczył ograniczenie:

$$\nabla \langle c \rangle_F \cdot \nabla \langle \vec{y} \rangle_T \ll \varepsilon \nabla \langle c \rangle_F \quad (2.61)$$

Z tego powodu drugi wyraz rozwinięcia w szereg Taylora (równanie (2.58)) oraz, co za tym idzie, cała całka powierzchniowa mogą zostać przybliżone do zera:

$$\frac{D\varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \langle c \rangle_F d\vec{S} = 0 \quad (2.62)$$

Równanie (2.55) może ostatecznie zostać ograniczone do:

$$\varepsilon \langle \vec{J}_D \rangle_F = -D\varepsilon \nabla \langle c \rangle_F - \frac{D\varepsilon}{V_T} \int_{S_W} \tilde{c} d\vec{S} \quad (2.63)$$

Aby otrzymać jawną postać równania (2.55) niezbędne jest ponowne wykorzystanie jawnej reprezentacji odchylenia  $\tilde{c}$  (równanie (2.43)). Wówczas:

$$\varepsilon \langle \vec{J}_D \rangle_F = -D\varepsilon \nabla \langle c \rangle_F - \frac{D\varepsilon}{V_T} \nabla \langle c \rangle_F \cdot \int_{S_W} \vec{b} d\vec{S} \quad (2.64)$$

$$\varepsilon \langle \vec{J}_D \rangle_F = -D\varepsilon \left( 1 + \frac{1}{V_T} \int_{S_W} \vec{b} d\vec{S} \right) \nabla \langle c \rangle_F = -D'_{eff} \nabla \langle c \rangle_F \quad (2.65)$$

Czynnik  $D'_{eff}$  to współczynnik dyfuzji efektywnej w ośrodku porowatym.

Łącząc wszystkie powyższe relacje uśredniona dywergencja strumienia dyfuzyjnego może zostać przedstawiona jako:

$$\langle \nabla \cdot \vec{J}_D \rangle_T = -\nabla \cdot (D'_{eff} \nabla \langle c \rangle_F) + k \langle c \rangle_F \quad (2.66)$$

Przy stałym w danej warstwie współczynniku dyfuzji:

$$\langle \nabla \cdot \vec{J}_D \rangle_T = -D'_{eff} \nabla^2 \langle c \rangle_F + k \langle c \rangle_F \quad (2.67)$$

Aby otrzymać ostateczną formę uśrednionego lokalnie równania transportu (2.22) należy połączyć równania (2.25), (2.51) i (2.67). W celu zachowania jednorodności równania transportu w równaniu (2.25) średnia stężenia po całej objętości referencyjnej została zamieniona na średnią po objętości płynu:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{\partial \langle c \rangle_F}{\partial t} &= -\nabla \cdot [(1 - \sigma) \langle c \rangle_F \langle \vec{v}_F \rangle_T] + D_m \nabla^2 \langle c \rangle_F + D'_{eff} \nabla^2 \langle c \rangle_F - k \langle c \rangle_F \\ &= -(1 - \sigma) \langle \vec{v}_F \rangle_T \cdot \nabla \langle c \rangle_F + (D'_{eff} + D_m) \nabla^2 \langle c \rangle_F - k \langle c \rangle_F \\ &= -(1 - \sigma) \langle \vec{v}_F \rangle_T \cdot \nabla \langle c \rangle_F + D_{eff} \nabla^2 \langle c \rangle_F - k \langle c \rangle_F \end{aligned} \quad (2.68)$$

gdzie  $D_{eff}$  jest całkowitym współczynnikiem dyfuzji uwzględniającym efekt dyspersji:

$$D_{eff} = D'_{eff} + D_m \quad (2.69)$$

Prędkość  $\langle \vec{v}_F \rangle_T$  to prędkość filtracji płynu przez ośrodek porowaty. Dla zwiększenia czytelności oznaczona będzie ona jako:

$$\vec{u} = \langle \vec{v}_F \rangle_T \quad (2.70)$$

Podsumowując, ostateczna forma uśrednionego lokalnie w objętości elementarnej równania transportu cząstek w układzie porowatym jest następująca:

$$\varepsilon \frac{\partial \langle c \rangle_F}{\partial t} = -(1 - \sigma) \vec{u} \cdot \nabla \langle c \rangle_F + D_{eff} \nabla^2 \langle c \rangle_F - k \langle c \rangle_F \quad (2.71)$$

### 2.2.3 Transport rozpuszczalnika przez ośrodek porowaty

Przy założeniu, że płyn wypełnia puste przestrzenie ośrodka porowatego prędkość filtracji płynu  $\vec{u}$  opisana może być równaniem Darcy'ego-Brinkman'a [16, 161–163]:

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0, \quad (2.72)$$

$$\frac{\rho}{\varepsilon} \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \frac{\mu}{K} \vec{u} = -\nabla P + \sigma_d \nabla \Pi + \frac{\mu}{\varepsilon} \nabla^2 \vec{u} \quad (2.73)$$

gdzie:  $P$  to ciśnienie hydrostatyczne,  $\Pi$  to ciśnienie osmotyczne,  $\mu$  to lepkość dynamiczna płynu, która dla krwi wynosi  $\mu = 0.72 \times 10^{-4} \frac{\text{g}}{\text{mm} \cdot \text{s}}$ ,  $K$  to przepuszczalność ośrodka porowatego,  $\rho$  to gęstość płynu,  $\sigma_d$  to współczynnik odbicia osmotycznego Stavermana, a  $t$  to czas.

### 3 Model transportu lipoprotein w ścianie tętnicy

Bazując na informacjach o ośrodku, jakim jest ściana tętnicy i na metodach opisu takich struktur porowatych przedstawiona zostanie metoda modelowania transportu LDL w ścianie tętnicy. W pierwszej kolejności w rozdziale tym zestawione zostaną wykorzystywane dotychczas modele transportu lipoprotein LDL. Na tle tych dwu- i trójwymiarowych modeli zaprezentowane zostanie uproszczone podejście jednowymiarowe wykorzystane w opracowanym modelu. W dalszej części natomiast przedstawiona zostanie metoda wyznaczania parametrów poszczególnych warstw ściany tętnicy. Bazując na doświadczeniach parametry te zostaną powiązane z czynnikami biomechanicznymi. Zależność własności ściany tętnicy, w połączeniu z uproszczeniem jednowymiarowym stanowi główny wyróżnik modelu zaproponowanego w tej rozprawie.

#### 3.1 Przegląd modeli ściany tętnicy

W literaturze można odnaleźć kilka różnych modeli opisujących ścianę naczynia krwionośnego [12, 16, 28, 54, 164]. Modele, które uwzględniają więcej szczegółów rzeczywistej budowy ściany tętnicy są trudniejsze do implementacji i bardziej wymagające obliczeniowo. Ponadto posiadają one więcej koniecznych do wyznaczenia parametrów fizjologicznych. Jednak korzystanie ze zbyt uproszczonego modelu może skutkować przeoczeniem pewnych istotnych efektów i, co za tym idzie, prowadzić do błędnych wniosków. W swoim artykule Prosi [28] podzielił modele ścianki naczynia na trzy grupy ze względu na ich stopień złożoności.

Najprostszy z modeli, z ang. *wall-free model*, traktuje ściankę naczynia jako uproszczony warunek brzegowy. Wykorzystywany jest on w symulacjach koncentrujących się na transporcie makromolekuł w świetle naczynia z uwzględnieniem pochłaniania na ściankach tętnicy. Na powierzchni naczynia krwionośnego, od strony jego światła, założona zostaje stała prędkość filtracji oraz stały strumień cząstek LDL [164]. Zaletą takiego podejścia jest jego prostota. Jednak model ten nie daje żadnych informacji dotyczących transportu i stężenia LDL w ścianie tętnicy. Dostarcza on jedynie informacji o transporcie makromolekuł w jej świetle [12]. Model ten został wykorzystany między innymi przez Rappitsch w [165] oraz Wada w [166].

Bardziej skomplikowane modele pozwalają rozpatrywać transport cząstek zarówno w świetle naczynia krwionośnego, jak i w jego ścianie. W najprostszym przybliżeniu, zaproponowanym przez Moora i Ethiera w [167] cała ściana naczy-



nia traktowana jest jako jednorodny ośrodek porowaty, na wejściu którego umieszczona jest półprzepuszczalna membrana. Model ten nazywany jest modelem jednowarstwowym (ang. *lumen-wall model* lub *homogenous wall model*) [17, 28, 164]. W modelu tym jedyną wyróżnioną warstwą jest śródbłonek, który uwzględniony jest jako warunek brzegowy. Warstwowa struktura pozostałych warstw nie jest ujęta w modelu. Zaletą modelu jednowarstwowego jest możliwość analizy transportu makromolekuł LDL zarówno w świetle naczynia, jak i w jego ścianie bez znacznego wzrostu złożoności obliczeniowej. Jednakże model, który nie uwzględnia wewnętrznej budowy ściany tętnicy może pomijać pewne istotne efekty wynikające bezpośrednio z warstwowej budowy ścianki. Olgac w swojej pracy [12] wprowadził do modelu jednowarstwowego związek między ściennym naprężeniem ścinającym, a fizjologicznymi parametrami śródbłonna.

Modelem, który najlepiej oddaje rzeczywistą budowę ściany naczynia krwionośnego jest model wielowarstwowy (ang. *multi-layer model*). Opis ten uwzględnia wewnętrzną, warstwową budowę ściany tętnicy. Dokładność uzyskana jest jednak kosztem wzrostu stopnia skomplikowania. Jest to najbardziej rozbudowany model ze wszystkich omawianych teoretycznych opisów ściany naczynia krwionośnego.

W literaturze przedstawione zostało kilka różnych modeli wielowarstwowych [15, 16, 28, 32]. Najszerszą gałąź tych modeli stanowią modele czterowarstwowe (ang. *four layer models*). Ich autorzy zgadzają się co do tego, że najistotniejszymi warstwami ściany naczynia są śródbłonek, intima, IEL i media. Wpływ glikokaliksu na transport makromolekuł został w tych modelach zaniedbany, gdyż jest to bardzo cienka warstwa, która dodatkowo nie pokrywa nieszczelnych połączeń między komórkami śródbłonna, będących główną drogą przenikania lipoprotein do wnętrza ściany tętnicy. Natomiast przydanka we wszystkich wymienionych modelach uwzględniana jest jako warunek brzegowy.

Mimo wielu podobieństw między wszystkimi modelami czterowarstwowymi tym, co wyróżnia model zaproponowany przez Yanga i Vafaiego w [54] jest opis dwóch cieńszych warstw ściany naczynia: śródbłonek i IEL. W większości modeli [26, 28] warstwy te traktowane są jako membrany o zerowej grubości. W podejściu zaproponowanym przez Yanga i Vafaiego wszystkie warstwy, w tym śródbłonek i IEL, traktowane są jako jednorodne ośrodki porowate, a transport w nich opisany jest za pomocą teorii porów (ang. *pore theory*) [168]. Ponieważ ujednolicenie opisu wszystkich warstw ściany naczynia znacznie upraszcza problem numeryczny, opracowany model oparty jest na opisie ściany tętnicy przedstawionym przez tych autorów [54].

## 3.2 Rozszerzony model czterowarstwowy

W modelu zaproponowanym po raz pierwszy przez Yanga i Vafaiego w [54], a wykorzystywanym następnie na przykład w [18, 20, 21, 169, 170] wszystkie warstwy

traktowane są jako jednorodne ośrodki porowate. Transport w każdej z nich z osobna modelowany jest z wykorzystaniem trójwymiarowych równań przedstawionych w poprzednim rozdziale (2.71- 2.73). Ze względu na liniowość równania transportu możliwe jest operowanie w tych równaniach względnym, bezwymiarowym stężeniem zdefiniowanym jako:

$$c^* = \frac{\langle c \rangle_F}{\langle c \rangle_F^{blood}} \quad (3.1)$$

gdzie  $\langle c \rangle_F$  to stężenie uśrednione lokalnie w objętości płynu, a  $\langle c \rangle_F^{blood}$  to stężenie makromolekuł LDL we krwi, równe  $\langle c \rangle_F^{blood} = 3.12 \frac{\text{mol}}{\text{m}^3}$  [12, 171]. Wykorzystując względne stężenie LDL układ równań (2.71- 2.73) można zapisać jako:

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0, \quad (3.2)$$

$$\frac{\rho}{\varepsilon_i} \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \frac{\mu}{K_i} \vec{u} = -\nabla P + \frac{\mu}{\varepsilon_i} \nabla^2 \vec{u}, \quad (3.3)$$

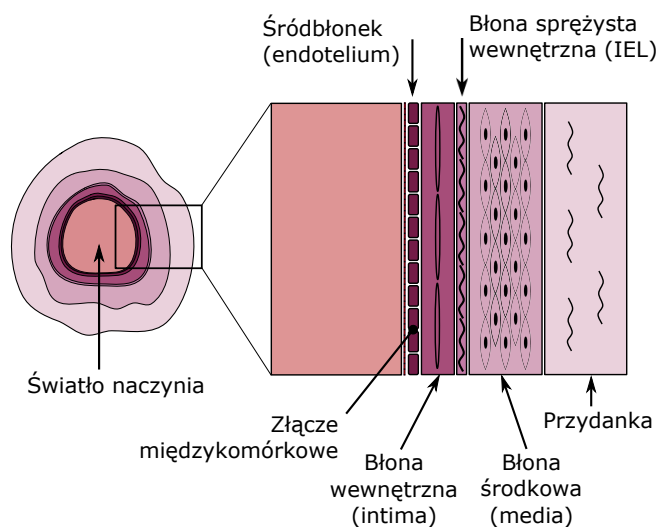
$$\varepsilon_i \frac{\partial c^*}{\partial t} + (1 - \sigma_i) \vec{u} \cdot \nabla c^* = D_i^{eff} \nabla^2 c^* - k_i c^*, \quad (3.4)$$

gdzie:  $\vec{u}$  jest prędkością filtracji rozpuszczalnika,  $P$  to ciśnienie,  $\mu$  jest dynamiczną lepkością płynu,  $i$  to indeks warstwy (1-śródbłonek, 2-intima, 3-IEL, 4-media),  $K_i$  to przepuszczalność  $i$ -tej warstwy,  $\rho$  to gęstość płynu,  $\varepsilon_i$  to porowatość  $i$ -tej warstwy,  $\sigma_i$  jest współczynnikiem odbicia filtracyjnego dla LDL w  $i$ -tej warstwie,  $D_i^{eff}$  jest efektywnym współczynnikiem dyfuzji LDL dla  $i$ -tej warstwy, a  $t$  to czas. Model zakłada heterogeniczne pochłanianie cząsteczek LDL na powierzchni komórek mięśni gładkich w błonie środkowej ze współczynnikiem reakcji  $k_i$  w  $i$ -tej warstwie. Współczynnik  $k_i$  jest równy 0 wszędzie z wyjątkiem błony środkowej ( $i = 4$ ), gdzie oznaczamy go jako  $k_4 = k$ . Dla wszystkich warstw osmoza została zaniedbana, ponieważ gradient ciśnienia osmotycznego jest znacznie mniejszy niż gradient ciśnienia hydrostatycznego [54].

### 3.2.1 Uproszczenie jednowymiarowe

Numeryczne symulacje procesu transportu w złożonym układzie jakim jest ściana naczynia krwionośnego, nawet przy zastosowaniu uśrednionego opisu poszczególnych warstw, wymagają dość dużej mocy obliczeniowej. Z tego względu pomocne może okazać się dalsze zredukowanie modelu do niezbędnego minimum.

Naczynie krwionośne jest układem trójwymiarowym. Jednak w układzie tym mamy do czynienia z dwoma różnymi skalami. Grubość ściany naczynia jest niewielka w porównaniu do jego obwodu. Przykładowo dla tętnic wieńcowych obwód naczynia jest rzędu  $10^4 \mu\text{m}$ , a grubość jego ściany nie przekracza  $10^2 \mu\text{m}$ . Ponadto, procesy przenikania przez ścianę są zdominowane przez filtrację wymuszoną ciśnieniem, która przebiega głównie w kierunku radialnym. W związku z tym,



Rysunek 3.1: Schemat warstw naczynia krwionośnego uwzględnionych w modelu czterowarstwowym.

proces transportu LDL zachodzi zasadniczo w jednym kierunku: od światła do wnętrza ściany naczynia. Opierając się na tych spostrzeżeniach, trójwymiarowy model transportu substancji przez ścianę tętnicy został uproszczony do jednego wymiaru.

Porównania dwu- i trójwymiarowych modeli z modelami jednowymiarowymi przedstawione w literaturze potwierdzają słuszność tego uproszczenia [17, 24, 55, 167]. W rozdziale 4 również zostanie pokazane porównanie wyników przewidzianych przez proponowany model jednowymiarowy z przedstawionymi w literaturze wynikami modelowania dwuwymiarowego [31, 170].

Należy mieć jednak świadomość, że istnieją pewne efekty, takie jak poprzeczne rozprzestrzenianie się makromolekuł LDL [15, 62], które nie mogą być uchwycone przez modele jednowymiarowe i w tym podejściu nie są brane pod uwagę.

#### **Prędkość filtracji w przybliżeniu jednowymiarowym**

W ujęciu jednowymiarowym transport płynu i cząsteczek do wnętrza ścian naczynia odbywa się tylko w kierunku radialnym, a trójwymiarowe równania transportu (3.2-3.4) ograniczone zostają do jednego wymiaru. Przy takich założeniach prędkość filtracji dla stanu stacjonarnego jest taka sama w całym układzie.

W przeciwieństwie do przestrzennej zmienności prędkości filtracji, jej zmienność czasowa jest bardziej złożonym zagadnieniem. Dla przypadku niestacjonarnego, gdy parametry transportu jednej z warstw zmieniają się w czasie, prędkość ta również zależy od czasu. Proces ustalania prędkości filtracji jest jednak znacznie

szybszym procesem, niż ustalenie stanu stacjonarnego dla transportu LDL. Dlatego w przedstawionym modelu założono, że zmiana prędkości filtracji następuje jednocześnie ze zmianą parametrów transportu. Przy takich założeniach zarówno dla stanu stacjonarnego, jak i dla każdej chwili czasu w symulacjach niestacjonarnych prędkość filtracji przez  $i$ -tą warstwę wyrażona jest przez prawo Darcy'ego:

$$\frac{\mu L_i}{K_i} u = \Delta P_i, \quad (3.5)$$

gdzie  $\Delta P_i$  jest różnicą ciśnień wewnątrz  $i$ -tej warstwy o grubości  $L_i$ . Rozwiązaniem takiego układu równań jest:

$$u = \frac{\Delta P}{\sum_{i=1}^4 \frac{L_i \mu}{K_i}}, \quad (3.6)$$

gdzie  $\Delta P$  to całkowite ciśnienie transmuralne.

### Transport substancji w przybliżeniu jednowymiarowym

Równanie (3.4) zredukowane do jednego wymiaru może zostać przedstawione jako:

$$\varepsilon_i \frac{\partial c^*}{\partial t} = D_i^{eff} \frac{\partial^2 c^*}{\partial x^2} - (1 - \sigma_i) u \cdot \frac{\partial c^*}{\partial x} - k_i c^* \quad (3.7)$$

W czasie symulacji równanie to rozwiązywane jest oddzielnie dla każdej warstwy. Pozwala to uniknąć skokowej zmiany współczynnika dyfuzji na granicy warstw. Na granicy takiej równanie (3.7) zastąpione zostaje przez warunki ciągłości stężenia oraz ciągłości strumienia:

$$c_+^* = c_-^*, \quad (3.8)$$

$$\left[ (1 - \sigma_i) u c^* - D_i^{eff} \frac{\partial c^*}{\partial x} \right]_+ = \left[ (1 - \sigma_j) u c^* - D_j^{eff} \frac{\partial c^*}{\partial x} \right]_-, \quad (3.9)$$

gdzie indeksy  $+$  i  $-$  oznaczają stężenie oraz strumień cząstek odpowiednio z lewej i z prawej strony granicy. Proces transportu makromolekuł LDL w ścianie naczynia zdominowany jest przez adwekcję, dlatego warunek ciągłości strumienia jest uzasadniony.

Na zewnętrznych granicach ośrodka, to znaczy w punktach  $x = 0$  oraz  $x = l$ , gdzie  $l$  jest całkowitą długością domeny obliczeniowej, wykorzystane zostały warunki brzegowe Dirichleta. W punkcie  $x = 0$ , czyli na granicy światła naczynia i śródbłonna, stężenie LDL w płynie równe jest stężeniu LDL we krwi, czyli  $c^*(x = 0) = 1$ . Natomiast w punkcie  $x = l$ , czyli pomiędzy media i przydanką, wartość  $c^*(x = l)$  wyznaczona została na podstawie eksperymentalnych profili stężenia LDL w ścianie naczynia dla różnych wartości tego ciśnienia [8, 10]. Doświadczenia te pokazały bowiem, że stężenie na granicy przydanki i błony środkowej zależy od ciśnienia krwi. Dla fizjologicznej wartości ciśnienia transmuralnego ( $\Delta P = 70$  mmHg) wartość ta

wynosi  $c^*(x = l) = 0.0188$ , a dla stanu silnego nadciśnienia ( $\Delta P = 160$  mmHg)  $c^*(x = l) = 0.076$ .

Dla stanu średniego nadciśnienia ( $\Delta P = 120$  mmHg) nie jest znany stacjonarny profil stężenia LDL. Dla tej wartości ciśnienia transmuralnego dostępne są jedynie dane o profilu stężenia LDL po trzydziestominutowej inkubacji. Z porównania tych wyników z analogicznymi danymi dla stanu fizjologicznego i dla stanu silnego nadciśnienia wynika, że widoczny na profilu LDL wzrost stężenia dla  $\Delta P = 120$  mmHg jest porównywalny ze wzrostem dla stanu silnego nadciśnienia. Z tego względu, dla ciśnienia  $\Delta P = 120$  mmHg, podobnie jak dla  $\Delta P = 160$  mmHg, w zewnętrznym warunku brzegowym przyjęta została wartość  $c^*(x = l) = 0.076$ .

Dla niestacjonarnych symulacji transportu LDL zależnych od czasu wymagana byłaby czasowa zależność stężenia na granicy błony środkowej i przydanki. Nie jest jednak znana dokładna ewolucja czasowa stężenia LDL w tym punkcie. Wiadomo jedynie, że początkowo próbka wolna jest od znaczonego izotopem I-LDL, a wartości stacjonarne osiągnięte zostają po upływie około 1 godziny. Z tego powodu zdecydowano się na przyjęcie  $c^*(x = l) = 0$  we wszystkich niestacjonarnych symulacjach transportu cząsteczek LDL.

Należy podkreślić, że, jak pokazano w [54], swoboda w wyborze wartości  $c^*(l)$  nie ma widocznego wpływu na przewidywany przez model profil stężenia LDL w ścianie naczynia, zarówno dla przypadku stacjonarnego, jak i zależnego od czasu. Wynika to z faktu, że większość makromolekuł LDL zostaje zaabsorbowana na powierzchni komórek mięśni gładkich w błonie środkowej.

### 3.3 Parametry modelu

Zaletą symulacji opartych na wielowarstwowym modelu ściany naczynia krwionośnego jest względnie wierne odwzorowanie jej realnych własności. Problematiczne jest jednak dokładne wyznaczenie wszystkich parametrów transportu niezbędnych do przeprowadzenia obliczeń. Ponieważ niewielkie zmiany w niektórych parametrach modelu powodują istotne zmiany w przewidywanym profilu stężenia LDL, poprawne dobranie współczynników jest kluczowe dla uzyskania wyników odpowiadających rzeczywistości [24].

Na obecnym poziomie rozwoju nauki praktycznie nie ma możliwości bezpośredniego i precyzyjnego wyznaczenia parametrów transportu wszystkich warstw ściany tętnicy na drodze eksperymentu [168]. Z tego powodu wiele wysiłków poświęcono metodom pośredniego wyznaczania współczynników definiujących transport w poszczególnych tkankach tworzących ścianę naczynia krwionośnego. W literaturze można znaleźć różne oszacowania wymaganego zestawu współczynników [16, 54, 155, 170, 172–178]. Część z nich oparta jest na dopasowaniu współczynników transportu do wyznaczonych eksperymentalnie profili stężenia makromole-

kuł LDL wewnątrz ściany naczynia, w innych współczynniki oszacowywane są na podstawie morfologii tkanek.

W dalszej części tego rozdziału przedstawiona zostanie metoda mieszana. Parametry śródbłónka, intymy i IEL'a wyznaczone zostaną na podstawie budowy tych warstw. W przypadku najgrubszej warstwy, medii, część parametrów mogła zostać wyznaczona eksperymentalnie. Brakujące współczynniki, w tym efektywny współczynnik pochłaniania, zostały dopasowane do danych doświadczalnych.

### 3.3.1 Śródbłonek

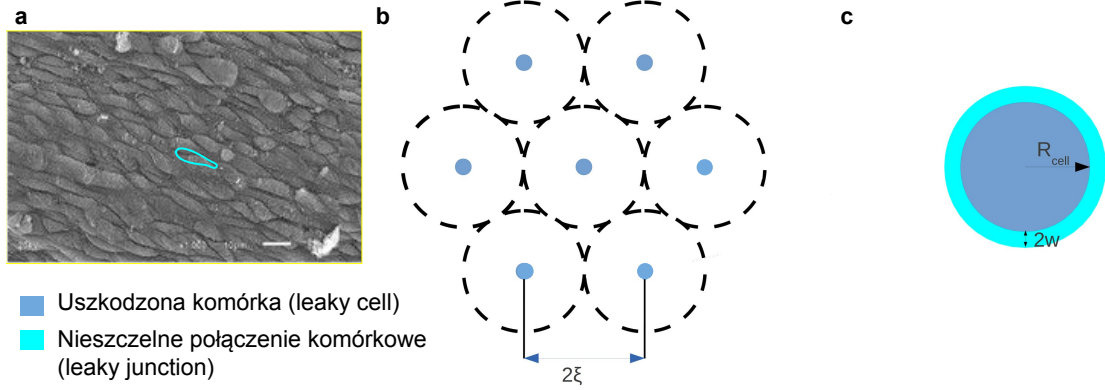
Śródbłonek jest warstwą w której przepływ osocza i makromolekuł odbywa się przez szczeliny pomiędzy komórkami. Jeśli dana komórka nie jest w trakcie procesu obumierania lub podziału, połączenia takie są szczelne i mogą zawierać jedynie punktowe szczeliny o cylindrycznym kształcie. Szczeliny takie są przepuszczalne jedynie dla osocza. Jeśli natomiast komórka śródbłónka jest w trakcie przeobrażania, jej połączenia z sąsiednimi komórkami ulegają osłabieniu, co powoduje powstanie nieszczelnych połączeń, przepuszczalnych zarówno dla osocza, jak i dla makromolekuł. Takie nieszczelne połączenia to prostokątne szczeliny o szerokości  $2w = 28 \text{ nm}$ , otaczające przeobrażającą się komórkę. Dla uproszczenia, w modelu przyjęto cylindryczny kształt komórek śródbłónka. W związku z tym, nieszczelne połączenia to pierścienie otaczające te komórki (rysunek 3.2) [72].

Ze względu na istnienie dwóch rodzajów porów, przerw w szczelnych połączeniach i nieszczelnych połączeń, dla opisu parametrów śródbłónka wykorzystany został model dwuporowy. Teoria porów pozwala uwzględnić ilościowo dodatkowy opór, który występuje zarówno dla przepływu rozpuszczalnik oraz dla dyfuzji i adwekcji cząstek. Teoria ta zakłada laminarny przepływ Poiseuille'a w poszczególnych porach [155, 179–181].

Proponowany model zakłada, że ilość przerw w szczelnych połączeniach międzykomórkowych jest stała. Natomiast warunki hemodynamiczne wpływają na zmianę ilości nieszczelnych połączeń. Ilość przeobrażających się komórek śródbłónka wyrażona jest przez frakcję nieszczelnych połączeń (ang. *fraction of leaky junctions*), która zdefiniowana jest jako stosunek powierzchni nieszczelnych komórek śródbłónka, czyli komórek w trakcie procesu mitozy lub apoptozy, do powierzchni wszystkich komórek [15]:

$$\phi = \frac{\pi R_{cell}^2}{\pi \xi^2} = \frac{R_{cell}^2}{\xi^2} \quad (3.10)$$

gdzie  $R_{cell}$  jest promieniem komórki śródbłónka ( $R_{cell} = 15 \mu\text{m}$ ). Wielkość  $\xi$  jest to promień jednostkowego okręgu, w centrum którego znajduje się jedna przeobrażająca się komórka [12, 62]. Schemat jednostkowego okręgu pokazany jest na rysunku



Rysunek 3.2: (a) Komórki śródbłónka z zaznaczonym nieszczelnym połączeniem [182]. (b) Nieszczelne, przeobrażające się komórki są schematycznie reprezentowane jako niebieskie koła o promieniu  $R_{cell}$ . Każda taka komórka znajduje się w środku jednostkowego okręgu o promieniu  $\xi$ , który zaznaczony jest jako przerywany okrąg. (c) Schematyczny rysunek nieszczelnej komórki z zaznaczonym nieszczelnym połączeniem o szerokości połowkowej  $w$ .

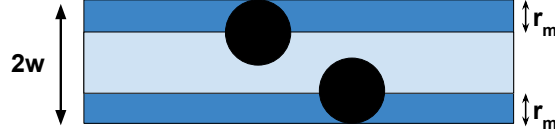
3.2(b). W warunkach fizjologicznych  $\phi = 5 \times 10^{-4}$  [11, 62, 70, 183]. Wraz ze wzrostem ilości nieszczelnych komórek wzrasta  $\phi$ , a maleje promień okręgu  $\xi$ .

Ilość nieszczelnych połączeń międzykomórkowych w znacznym stopniu definiuje transport w śródbłónku. Ponieważ nieszczelne połączenia międzykomórkowe są przepuszczalne zarówno dla wody, jak i dla makromolekuł, frakcja nieszczelnych połączeń jest kluczowym parametrem dla wyznaczenia wszystkich współczynników transportu dla osocza i makromolekuł w tej warstwie. Z drugiej strony, ponieważ śródbłonek jest główną barierą dla transportu substancji do wnętrza ściany tętnicy, zmiany we frakcji nieszczelnych połączeń w istotny sposób wpływają na transport w całej ścianie naczynia.

### Współczynnik dyfuzji $D_{end}^{eff}$

Dla transportu makromolekuł LDL śródbłonek jest to efektywnie sieć równoległych, prostokątnych kanałów o szerokości  $2w$ . W kanałach tych cząsteczki o promieniu  $r_m$  mogą zajmować tylko część objętości poru. Pokazane jest to na rysunku 3.3.

Ze względu na porowatą strukturę śródbłónka, współczynnik dyfuzji w tej warstwie w ogólności zależy od położenia. Poza kanałami nieszczelnych połączeń oraz w objętości kanału niedostępnej dla makromolekuł (rysunek 3.3) dyfuzja cząstek nie występuje, więc współczynnik dyfuzji w tym obszarze wynosi zero. Na-



Rysunek 3.3: Dla cząstki o promieniu  $r_m$  obszar dostępny dla cząstki jest mniejszy niż obszar dostępny dla wody.

tomiaś w każdym z kanałów, w objętości dostępnej dla cząsteczek LDL współczynnik dyfuzji  $D_{slj}$  jest stały i mniejszy od współczynnika dyfuzji w swobodnym osoczu. Współczynnik ten może zostać wyznaczony jako [155]:

$$D_{slj} = D_{free} F_p(\alpha_{lj}) \quad (3.11)$$

gdzie  $D_{free}$  to współczynnik dyfuzji cząsteczek LDL w osoczu ( $D_{free} = 2.867 \times 10^{-11} \frac{m^2}{s}$ ), czynnik  $F_p$  jest współczynnikiem zawady, a  $\alpha_{lj}$  jest stosunkiem promienia molekuly LDL ( $r_m = 11 \text{ nm}$ ) do połówkowej szerokości kanału [55]:

$$\alpha_{lj} = \frac{r_m}{w} \quad (3.12)$$

Współczynnik zawady zależy od kształtu poru i wyznaczany jest na podstawie eksperymentów. Dla prostokątnej szczeliny czynnik  $F_p$  został oszacowany przez Curry'ego w [155, 184] jako:

$$F_p(\alpha_{lj}) = 1 - 1.004\alpha_{lj} + 0.418\alpha_{lj}^3 + 0.210\alpha_{lj}^4 - 0.169\alpha_{lj}^5 \quad (3.13)$$

Efektywny współczynnik dyfuzji w całym obszarze śródbłónka może zostać obliczony, jako uśredniony po objętości śródbłónka lokalny współczynnik dyfuzji  $D$ :

$$D_{end}^{eff} = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} D dV = \frac{1}{V_T} \int_{V_{T_{eff}}} D_{slj} dV = D_{slj} \frac{V_{T_{eff}}}{V_T} \quad (3.14)$$

$V_{T_{eff}}$  to efektywna, czyli dostępna dla cząsteczek LDL objętość wszystkich nie-szczelnych połączeń. Ponieważ połączenia te są do siebie równoległe, stosunek dostępnej dla cząstek objętości efektywnej do całkowitej objętości śródbłónka jest równy stosunkowi odpowiednich powierzchni:

$$\frac{V_{T_{eff}}}{V_T} = \frac{A_{T_{eff}}}{A_T} \quad (3.15)$$

Dodatkowo, powierzchnia śródbłónka modelowana jest przez równomiernie rozmieszczone okręgi jednostkowe o promieniu  $\xi$ , więc stosunek całkowitej powierzchni



efektywnej do całkowitej powierzchni śródbłonka równy jest stosunkowi efektywnej powierzchni jednego poru do powierzchni jednostkowego okręgu o promieniu  $\xi$ :

$$\frac{A_{T_{eff}}}{A_T} = \frac{A_{eff}}{A_\xi} \quad (3.16)$$

gdzie  $A_{eff}$  jest efektywną powierzchnią wejściową do objętości kanału dostępnej dla cząsteczki LDL, a  $A_\xi$  to powierzchnia jednostkowego okręgu powiązanego z jednym nieszczelnym połączeniem.

Korzystając z powyższych uproszczeń wyrażenie na efektywny współczynnik dyfuzji w śródbłonku może zostać przedstawione jako:

$$D_{end}^{eff} = D_{slj} \frac{A_{eff}}{A_\xi} = D_{slj} \frac{A_{eff}}{A_{lj}} \frac{A_{lj}}{A_\xi} = D_{slj} \Phi_{lj} \varepsilon_{lj} \quad (3.17)$$

W powyższym wzorze  $\varepsilon_{lj}$  to współczynnik porowatości związany z nieszczelnymi połączeniami międzykomórkowymi. Nie uwzględnia on wkładu do porowatości pochodzącego od przerw w szczelnych połączeniach. Czynnikiem  $\varepsilon_{lj}$  to zatem stosunek powierzchni nieszczelnego połączenia do powierzchni jednostkowego okręgu związanego z tym połączeniem:

$$\varepsilon_{lj} = \frac{A_{lj}}{A_\xi} = \frac{2\pi R_{cell}(2w)}{\pi \xi^2} = \frac{4w}{R_{cell}} \phi \quad (3.18)$$

Czynnikiem  $\Phi_{lj}$  jest to współczynnik podziału (ang. *partition coefficient*), zdefiniowany jako stosunek obszaru porów dostępnego dla transportu substancji do całkowitej powierzchni poru [55, 155]:

$$\Phi_{lj} = \frac{A_{eff}}{A_{lj}} = \frac{2\pi R_{cell} \cdot 2(w - r_m)}{2\pi R_{cell} \cdot 2w} = \frac{w - r_m}{w} = 1 - \frac{r_m}{w} = 1 - \alpha_{lj} \quad (3.19)$$

Łącząc wszystkie otrzymane wzory powstaje ostateczne wyrażenie na efektywny współczynnik dyfuzji w śródbłonku:

$$D_{end}^{eff} = D_{free} (1 - 1.004\alpha_{lj} + 0.418\alpha_{lj}^3 + 0.210\alpha_{lj}^4 - 0.169\alpha_{lj}^5) (1 - \alpha_{lj}) \frac{4w}{R_{cell}} \phi \quad (3.20)$$

### Przepuszczalność $K_{end}$

Dla cząsteczek osocza przepuszczalne są zarówno nieszczelne połączenia międzykomórkowe, jak i przerwy w szczelnych połączeniach. Dlatego do obliczenia przepuszczalności śródbłonka  $K_{end}$  wykorzystany musi zostać model dwuporowy. Jest to analogia do układu elektrycznego. Dwa rodzaje przepuszczalnych dla rozpuszczalnika kanałów mogą być traktowane jako oporniki połączone równolegle. Co za

tym idzie, efektywna przepuszczalność śródbłonka może być wyrażona jako suma przepuszczalności dla dwóch rodzajów porów:

$$K_{end} = K_{lj} + K_{nj} \quad (3.21)$$

gdzie  $K_{lj}$  to przepuszczalność nieszczelnych połączeń, a  $K_{nj}$  przepuszczalność przerw w normalnych połączeniach między komórkami śródbłonka.

Podobnie jak dla współczynnika dyfuzji, efektywna przepuszczalność śródbłonka związana z nieszczelnymi połączeniami międzykomórkowymi może zostać wyznaczona jako średnia lokalnej wartości przepuszczalności w całej objętości śródbłonka:

$$K_{lj} = \frac{1}{V_T} \int_{V_T} K dV \quad (3.22)$$

Dającą wkład do powyższej całki przepuszczalność związana z nieszczelnymi połączeniami ma zerowe wartości poza tymi kanałami i wynosi  $K_{slj}$  w takim kanale. Ponadto, w odróżnieniu od poprzedniej sytuacji, gdzie dla cząsteczek LDL dostępna była tylko część objętości kanału, dla cząsteczek rozpuszczalnika dostępna jest cała objętość poru. W związku z tym, powyższy wzór można zapisać jako:

$$K_{lj} = K_{slj} \frac{V_p}{V_T} = K_{slj} \varepsilon_{lj} = K_{slj} \frac{4w}{R_{cell}} \phi \quad (3.23)$$

Jak już zostało wspomniane, nieszczelne połączenie jest w przybliżeniu prostokątną szczeliną o szerokości  $2w$ . Przepuszczalność przez taki kanał może zostać wyznaczona z prawa Poiseuille'a jako [155, 184]:

$$K_{slj} = \frac{w^2}{3} \quad (3.24)$$

Przez połączenie obu powyższych wzorów otrzymane zostaje wyrażenie na przepuszczalność śródbłonka związaną z nieszczelnymi połączeniami:

$$K_{lj} = \frac{w^2}{3} \frac{4w}{R_{cell}} \phi \quad (3.25)$$

W przyjętym modelu warunki hemodynamiczne nie wpływają na normalne połączenia międzykomórkowe. Przepuszczalność przerw w normalnych połączeniach międzykomórkowych  $K_{nj}$  jest więc stała, niezależna od ciśnienia i ściennego naprężenia ścinającego. Może być ona wyznaczona na podstawie oszacowanej na drodze eksperymentów przepuszczalności śródbłonka w fizjologicznych warunkach hemodynamicznych, która wynosi  $K_{end}(\phi = 5 \times 10^{-4}) = 3.09 \times 10^{-15} \text{ mm}^2$  [16]. Przepuszczalność przerw w szczelnych połączeniach wynosi więc:

$$K_{nj} = 3.22 \times 10^{-15} \text{ mm}^2 - K_{lj}(\phi = 5 \times 10^{-4}) = 1.2996 \times 10^{-16} \text{ mm}^2 \quad (3.26)$$

Podsumowując, całkowita przepuszczalność śródbłonka wyrażona jest więc wzorem:

$$K_{end} = 1.2996 \times 10^{-16} \text{ mm}^2 + \frac{w^2}{3} \frac{4w}{R_{cell}} \phi \quad (3.27)$$

### Współczynnik odbicia filtracyjnego $\sigma_{end}$

Współczynnik odbicia filtracyjnego Stevermana opisuje, w jakim stopniu prędkość unoszenia cząstki jest mniejsza od prędkości filtracji płynu. Wartości współczynnika odbicia mieszczą się w granicach między  $[0, 1]$ . Wartość  $\sigma = 0$  oznacza, że prędkość unoszenia cząstki jest równa prędkości filtracji płynu, a wartość  $\sigma = 1$  oznacza, że kanał jest nieprzepuszczalny dla danego rodzaju cząsteczek.

Ze względu na to, że filtracja osocza ma miejsce w obu występujących w śródbłonku rodzajach porów, dla wyznaczenia współczynnika  $\sigma_{end}$  ponownie wykorzystany musi zostać model dwuporowy, uwzględniający oddzielnie współczynnik odbicia cząstek LDL w przerwach międzykomórkowych oraz w nieszczelnych połączeniach [185–187]. Ponieważ przerwy w szczelnych połączeniach międzykomórkowych są nieprzepuszczalne dla makromolekuł LDL, związany z nimi współczynnik odbicia wynosi:

$$\sigma_{nj} = 1 \quad (3.28)$$

Nieszczelne połączenia międzykomórkowe są częściowo przepuszczalne dla lipoprotein LDL, więc związany z tym rodzajem porów współczynnik odbicia filtracyjnego  $\sigma_{lj} < 1$ . Jego wartość związana jest ze współczynnikiem zawady dla transportu adwekcyjnego  $\gamma$  (ang. *overall hindrance factor for advection*):

$$\sigma_{lj} = 1 - \gamma \quad (3.29)$$

Współczynnik zawady dla transportu adwekcyjnego, podobnie jak współczynnik zawady dla transportu dyfuzyjnego, zależy od kształtu kanału i stosunku promienia cząstki do szerokości kanału  $\alpha_{lj}$ . Wyrażenie na czynnik  $\gamma$  otrzymane zostało przez dopasowanie do danych eksperymentalnych [188, 189]:

$$\gamma = \left(1 - \frac{3}{2}\alpha_{lj}^2 + \frac{1}{2}\alpha_{lj}^3\right)\left(1 - \frac{1}{3}\alpha_{lj}^2\right) \quad (3.30)$$

$$\sigma_{lj} = 1 - \left(1 - \frac{3}{2}\alpha_{lj}^2 + \frac{1}{2}\alpha_{lj}^3\right)\left(1 - \frac{1}{3}\alpha_{lj}^2\right) \quad (3.31)$$

Podobnie, jak dla transportu osocza, model dwuporowy dla transportu LDL przewiduje, że efektywna przepuszczalność dla cząsteczek LDL jest sumą przepuszczalności dla dwóch dostępnych kanałów:

$$K_{end}\sigma_{end} = K_{lj}\sigma_{lj} + K_{nj}\sigma_{nj} \quad (3.32)$$

Po przekształceniu, współczynnik odbicia dla śródbłonka może zostać obliczony z równania:

$$\sigma_{end} = 1 - \frac{(1 - \sigma_{lj})K_{lj}}{K_{nj} + K_{lj}} \quad (3.33)$$

## Porowatość

Występujące w śródbłonku dwa rodzaje porów muszą zostać uwzględnione w efektywnej porowatości śródbłonka. Pory te są od siebie niezależne, więc efektywna porowatość może zostać wyznaczona jako:

$$\varepsilon_{end} = \varepsilon_{nj} + \varepsilon_{lj} \quad (3.34)$$

gdzie  $\varepsilon_{nj}$  i  $\varepsilon_{lj}$  to porowatości związane odpowiednio z przerwami w szczelnych połączeniach międzykomórkowych oraz z nieszczelnymi połączeniami.

Pojęcie porowatości  $\varepsilon_{lj}$  zostało wprowadzone w opisie efektywnego współczynnika dyfuzji w śródbłonku:

$$\varepsilon_{lj} = \frac{4w}{R_{cell}}\phi \quad (3.35)$$

W celu znalezienia wartości współczynnika porowatości związanego z przerwami w szczelnych połączeniach międzykomórkowych, zastosowana może zostać podobna metoda, jak podczas wyprowadzania wartości przepuszczalności związanej z tym rodzajem porów. Na podstawie znanej z doświadczeń efektywnej porowatości śródbłonka dla warunków fizjologicznych  $\varepsilon_{end}^{fiz} = 5 \times 10^{-4}$  [16] oraz korzystając ze wzoru (3.35) dla wyznaczenia porowatości nieszczelnych połączeń dla tych samych warunków  $\varepsilon_{lj}^{fiz} = 1.91 \times 10^{-6}$ , porowatość związana z przerwami w szczelnych połączeniach może zostać wyznaczona jako:

$$\varepsilon_{nj} = \varepsilon_{end}^{fiz} - \varepsilon_{lj}^{fiz} = 4.98 \times 10^{-4} \quad (3.36)$$

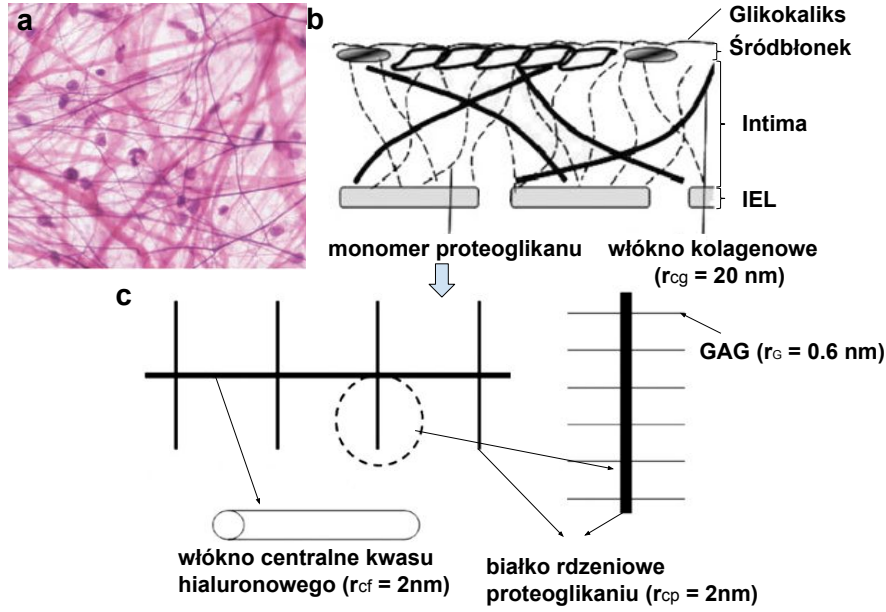
Ostatecznie efektywna porowatość śródbłonka wyrażona jest relacją:

$$\varepsilon_{end} = 4.98 \times 10^{-4} + \frac{4w}{R_{cell}}\phi \quad (3.37)$$

### 3.3.2 Błona wewnętrzna (intima)

Jak pokazały eksperymenty, błona wewnętrzna jest tkanką łączną zbudowaną z włókien kolagenu i proteoglikanu wypełniających macierz pozakomórkową [62]. Włókna te rozłożone są losowo w objętości błony wewnętrznej [190]. Obraz mikroskopowy tkanki łącznej tworzącej intymę oraz jej schematyczna struktura pokazane są na rysunku 3.4.

Włókna występujące w błonie wewnętrznej znacznie różnią się między sobą. Kolagen jest znacznie grubszy niż jakikolwiek inny składnik proteoglikanu, a jego długość na jednostkę objętości jest znacznie mniejsza. Huang w [62] zaproponował, aby do opisu tak zbudowanego ośrodka porowatego wykorzystać model matrycy włókien, w którym oddzielnie ujęte są oba występujące w intymie rodzaje włókien (ang. *heteroporous fiber matrix model*) [19, 62, 190, 191].



Rysunek 3.4: Budowa błony wewnętrznej: (a) obraz mikroskopowy tworzącej ją tkanki łącznej [61], (b) struktura wewnętrzna z zaznaczonymi włóknami kolagenu i agregatami proteoglikanu, (c) struktura agregatu proteoglikanu [62].

Kolagen ma jednorodną strukturę, a jego włókna mają grubość  $r_{cg} = 20 \text{ nm}$ . Struktura włókien agregatu proteoglikanu, pokazana na rysunku 3.4(c), jest natomiast niejednorodna. W agregacie proteoglikanu białka rdzenia (ang. *core proteins*), których promień wynosi  $r_{CP} = 2 \text{ nm}$ , połączone są z włóknami glikozaminoglikanowymi (GAG, ang. *glycosaminoglycans*) o promieniu  $r_G = 0.6 \text{ nm}$  tworząc monomer. Monomery proteoglikanu przyłączone są do centralnego włókna hialuronowego o promieniu  $r_{CF} = 2 \text{ nm}$ . Średnia odległość między włóknami GAG w monomerze wydaje się być niezależna od długości białka rdzenia. Podobnie średnia odległość między monomerami w agregacie jest niezależna od średniej długości włókna centralnego [15, 62].

Bazując na tych obserwacjach, Huang w [175] wprowadził stałe  $\alpha$  i  $\beta$ . Stała  $\alpha$  opisuje stosunek długości białka rdzenia ( $L_{cp}$ ) do długości włókna centralnego ( $L_{cf}$ ):

$$\alpha = \frac{L_{cp}}{L_{cf}} \quad (3.38)$$

Natomiast stała  $\beta$  to stosunek długości GAG ( $L_G$ ) do długości białka rdzeniowego

$(L_{cp})$ :

$$\beta = \frac{L_G}{L_{cp}} \quad (3.39)$$

Wartości  $\alpha$  i  $\beta$  powinny mieścić się w granicach odpowiednio od 3 do 10 i od 5 do 10. W opracowanym modelu przyjęte zostały wartości  $\alpha = 3$  i  $\beta = 5$ , jak w pracach Dabaghy [15] oraz Liu [32].

Aby możliwe było wykorzystanie modelu matrycy włókien, wymagany jest uproszczony model matrycy proteoglikanu, a w szczególności niezbędna jest znajomość efektywnego promienia tej struktury ( $r^*$ ). Ze względu na występowanie w agregacie trzech rodzajów włókien znacznie różniących się grubością, Huang wyznaczył ten promień w dwóch krokach.

Najpierw określony został efektywny promień monomeru proteoglikanu ( $r_{mon}$ ). Jest to promień jednorodnego włókna, które miałoby objętość połączonego białka rdzeniowego i włókna GAG oraz długość białka rdzeniowego [62]:

$$\pi r_{mon}^2 L_{cp} = \pi r_{cp}^2 L_{cp} + \pi r_G^2 L_G \quad (3.40)$$

Długości  $L_{cp}$  i  $L_G$  są wzajemnie powiązane stałą  $\beta$  (równanie (3.39)), więc:

$$\pi r_{mon}^2 L_{cp} = \pi r_{cp}^2 L_{cp} + \pi r_G^2 \beta L_{cp} \quad (3.41)$$

Upraszczając powyższą zależność powstaje wyrażenie na efektywny promień monomeru:

$$r_{mon} = (r_{cp}^2 + \beta r_G^2)^{1/2} \quad (3.42)$$

Mając dany efektywny promień monomeru można zdefiniować efektywny promień dla całego agregatu proteoglikanu ( $r^*$ ). Jest to promień włókna, które będzie miało taką samą długość oraz objętość jak połączone włókno centralne i monomer:

$$\pi r^{*2} (L_{cf} + L_{cp}) = \pi r_{cf}^2 L_{cf} + \pi r_{mon}^2 L_{cp} \quad (3.43)$$

Korzystając z powiązania długości  $L_{cf}$  i  $L_{cp}$  przez stałą  $\alpha$  (równanie (3.38)) i upraszczając powstałe wyrażenie uzyskany zostaje wzór na efektywny promień całkowitej macierzy proteoglikanu:

$$\pi r^{*2} (L_{cf} + \alpha L_{cf}) = \pi r_{cf}^2 L_{cf} + \pi r_{mon}^2 \alpha L_{cf} \quad (3.44)$$

$$r^* = \left( \frac{r_{cf}^2 + \alpha r_{mon}^2}{1 + \alpha} \right)^{1/2} \quad (3.45)$$

Dla struktury z dwoma rodzajami porów o znanych promieniach efektywnych możliwe jest wyznaczenie wszystkich parametrów transportu z wykorzystaniem modelu matrycy włókien.

### Porowatość $\varepsilon_{int}$

Zgodnie z modelem matrycy włókien porowatość błony wewnętrznej może zostać obliczona jako:

$$\varepsilon_{int} = \varepsilon_{pg}\varepsilon_{cg} \quad (3.46)$$

gdzie  $\varepsilon_{pg}$  i  $\varepsilon_{cg}$  są porowatościami odpowiednio macierzy proteoglikanu i włókien kolagenu. Jak podają Dabagh w [15] oraz Liu w [32] dla fizjologicznych wartości ciśnienia transmuralnego  $\varepsilon_{pg} = 0.9568$ , a  $\varepsilon_{cg} = 0.8387$ . W ogólności porowatości te zależą od grubości błony wewnętrznej.

### Przepuszczalność $K_{int}$

Podobnie jak model dwuporowy, model matrycy zbudowanej z dwóch rodzajów włókien jest analogiczny do układu elektrycznego. Jednak w odróżnieniu od niego, model matrycy włókien jest odpowiednikiem szeregowego połączenia oporników. Odwrotność przepuszczalności błony wewnętrznej jest więc sumą odwrotności przepuszczalności związanych z poszczególnymi włóknami [62, 191]:

$$\frac{1}{K_{int}} = \frac{1}{K_{pg}} + \frac{1}{K_{cg}}. \quad (3.47)$$

gdzie  $K_{pg}$  to przepuszczalność matrycy proteoglikanu w obecności kolagenu, a  $K_{cg}$  to przepuszczalność kolagenu w obecności proteoglikanu. W modelu matrycy włókien o promieniu  $r$  i porowatości  $\varepsilon$  rozłożonych losowo w przestrzeni, przepuszczalność wyrażona jest równaniem Kozeny-Carmana [62, 155, 179, 184]:

$$K = \frac{r^2\varepsilon^3}{4G(1-\varepsilon^2)} \quad (3.48)$$

gdzie  $G$  to zależna od porowatości ośrodka stała Kozeny. Stała ta zależy także od kształtu włókien i od ich orientacji włókien w stosunku do przepływu. Happel i Brenner w [192] przedstawili wyrażenie na stałą Kozeny dla matrycy jednorodnych, cylindrycznych włókien. W przypadku włókien ułożonych równolegle do przepływu:

$$G_r = \frac{2\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)[2\ln(\frac{1}{1-\varepsilon}) - 3 + 4(1-\varepsilon) - (1-\varepsilon)^2]} \quad (3.49)$$

Natomiast dla włókien ułożonych prostopadle do przepływu:

$$G_p = \frac{2\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)\left[\ln\left(\frac{1}{1-\varepsilon}\right) - \frac{1-(1-\varepsilon)^2}{1+(1-\varepsilon)^2}\right]} \quad (3.50)$$

Gdy włókna zorientowane są losowo w przestrzeni stała Kozeny obliczana jest jako:

$$\begin{aligned} G_\varepsilon &= \frac{2}{3}G_p + \frac{1}{3}G_r \\ &= \frac{2}{3} \frac{2\varepsilon^3}{(1-\varepsilon) \left[ \ln\left(\frac{1}{1-\varepsilon}\right) - \frac{1-(1-\varepsilon)^2}{1+(1-\varepsilon)^2} \right]} + \frac{1}{3} \frac{2\varepsilon^3}{(1-\varepsilon) \left[ 2 \ln\left(\frac{1}{1-\varepsilon}\right) - 3 + 4(1-\varepsilon) - (1-\varepsilon)^2 \right]} \end{aligned} \quad (3.51)$$

Znając efektywne promienie oraz współczynniki porowatości związane z poszczególnymi rodzajami włókien, można wyznaczyć dla nich stałe Kozeny oraz przepuszczalności. Dla matrycy kolagenu:

$$K_{cg} = \frac{r_{cg}^2 \varepsilon_{cg}^3}{4G_{\varepsilon_{cg}} (1 - \varepsilon_{cg})^2} \quad (3.52)$$

Natomiast dla agregatu proteoglikanu:

$$K_{pg} = \frac{r^{*2} \varepsilon_{pg}^3}{4G_{\varepsilon_{pg}} (1 - \varepsilon_{pg})^2} \quad (3.53)$$

Znając przepuszczalności dla macierzy każdego z włókien, można wyznaczyć efektywną przepuszczalność błony wewnętrznej:

$$K_{int} = \frac{K_{cg} K_{pg}}{K_{cg} + K_{pg}} \quad (3.54)$$

### Współczynnik dyfuzji $D_{int}^{eff}$

Stosując metody statystyczne, Ogston w [193] badał prawdopodobieństwo zderzenia cząstki o promieniu  $r_m$  z włóknem macierzy o promieniu  $r_{fm}$ . Na tej podstawie wyznaczył on stosunek współczynnika dyfuzji dla cząstki w matrycy włókien  $D_{fm}$  do współczynnika dyfuzji w swobodnym ośrodku  $D_{free}$ :

$$D_{fm} = D_{free} \exp \left[ -(1-\varepsilon)^{1/2} \left( 1 + \frac{r_m}{r_{fm}} \right) \right] \quad (3.55)$$

gdzie  $\varepsilon$  jest współczynnikiem porowatości matrycy włókien.

Huang w [62] przekształcił zależność (3.55) uwzględniając w niej dwa rodzaje włókien występujące w błonie wewnętrznej. Przyjął, że dla matrycy włókien złożonej z proteoglikanu swobodnym ośrodkiem jest macierz zawierająca włókna kolagenu, w której współczynnik dyfuzji wynosi  $D_f$ . Wówczas:

$$D_{int}^{eff} = D_f \exp \left[ -(1-\varepsilon_{pg})^{1/2} \left( 1 + \frac{r_m}{r^*} \right) \right] \quad (3.56)$$



We współczynniku  $D_f$  dodatkowo uwzględniona została krętność w postaci czynnika  $(\varepsilon_{cg} + \varepsilon_{pg} - 1)$ :

$$D_f = D_{free}(\varepsilon_{cg} + \varepsilon_{pg} - 1) \exp \left[ -(1 - \varepsilon_{cg})^{1/2} \left( 1 + \frac{r_m}{r_{cg}} \right) \right] \quad (3.57)$$

gdzie  $D_{free}$  współczynnikiem dyfuzji molekuł LDL w osoczu.

### Współczynnik odbicia filtracyjnego $\sigma_{int}$

Współczynnik odbicia Stevermana zależy od profilu przepływu między włóknami macierzy. Curry w [155] zauważył, że profil ten może zostać przybliżony jako przepływ pseudo-Poiseuille'a. Dla kanału z takim przepływem Curry wyznaczył współczynnik odbicia jako [155, 194]:

$$\sigma_{int} = (1 - \Phi_f)^2, \quad (3.58)$$

gdzie  $\Phi_f$  to współczynnik podziału, czyli stosunek obszaru dostępnego dla transportu substancji rozpuszczonych  $V_{rm}$  do obszaru dostępnego dla cząsteczek wody  $V_w$ :

$$\Phi_f = \frac{V_{rm}}{V_w} \quad (3.59)$$

Objętość dostępna dla cząstki o promieniu  $r_m$  wewnątrz macierzy włókien o promieniu  $r_f$  może zostać wyznaczona jako:

$$V_{rm} = \exp \left[ -\pi l_f (r_m + r_f)^2 \right] \quad (3.60)$$

gdzie  $l_f$  jest całkowitą długością włókien w jednostkowej objętości. Ponieważ w modelowaniu ośrodków porowatych przyjmuje się, że cząsteczki rozpuszczalnika są punktowe, współczynnik podziału może zostać wyznaczony jako:

$$\Phi_f = \frac{\exp \left[ -\pi l_f (r_m + r_f)^2 \right]}{\exp \left[ -\pi l_f (r_f)^2 \right]} \quad (3.61)$$

Długość włókien na jednostkę powierzchni związana jest z porowatością ośrodka:

$$\varepsilon = \frac{V_T - V_f}{V_T} = 1 - \pi r_f^2 \frac{L_f}{V_T} = 1 - \pi r_f^2 l_f \quad (3.62)$$

gdzie  $V_f$  i  $L_f$  to odpowiednio objętość i całkowita długość włókien w objętości  $V_T$ . Podstawiając tę zależność do współczynnika podziału można uzyskać wyrażenie na współczynnik podziału:

$$\Phi_f = \exp \left[ -(1 - \varepsilon) \left( 2 \frac{r_m}{r_f} + \frac{r_m^2}{r_f^2} \right) \right] \quad (3.63)$$

Relacja ta uwzględnia tylko jeden rodzaj porów. Dla występujących w błonie wewnętrznej kolagenu i proteoglikanu zależność (3.63) przyjmuje postać [15, 32]:

$$\Phi_f = \exp \left[ -(1 - \varepsilon_{pg}) \left( 2 \frac{r_m}{r^*} + \frac{r_m^2}{r^{*2}} \right) \right] (\varepsilon_{cg} + \varepsilon_{pg} - 1) \exp \left[ -(1 - \varepsilon_{cg})^{1/2} \left( 1 + \frac{r_m}{r_{cg}} \right) \right] \quad (3.64)$$

### Grubość $L_{int}$

Grubość błony wewnętrznej zależy od umiejscowienia tętnicy. Dla tętnicy piersiowej królika nowozelandzkiego Curmi w [10] szacuje ją na około  $L_{int} = 5 \mu\text{m}$ . Natomiast w tętnicach wieńcowych człowieka grubość błony wewnętrznej wynosi około  $L_{int} = 10 \mu\text{m}$  [28]. W zależności od symulowanego naczynia krwionośnego dobierana była odpowiednia wartość grubości błony wewnętrznej.

### 3.3.3 Błona sprężysta wewnętrzna (IEL)

W błonie sprężystej wewnętrznej przepływ osocza i makromolekuł możliwy jest jedynie w cylindrycznych porach fenestralnych o promieniu  $d = 0.15 \mu\text{m}$ . Te równoległe, jednorodnie rozmieszczone pory są wypełnione tkanką intymy [15, 62, 72, 74, 175]. Stosunek powierzchni porów fenestralnych do całkowitej powierzchni tkanki wynosi  $f = 3.49 \times 10^{-3}$  [15]. Parametry transportu błony sprężystej wewnętrznej opisane są teorią porów z kanałami cylindrycznymi.

### Porowatość $\varepsilon_{IEL}$

W kanałach fenestralnych porowatość równa jest porowatości błony wewnętrznej, a poza nimi porowatość wynosi zero. Efektywna porowatość warstwy IEL to uśredniona po objętości lokalna porowatość, więc:

$$\varepsilon_{IEL} = \varepsilon_{int} f \quad (3.65)$$

### Współczynnik dyfuzji $D_{IEL}^{eff}$

Dyfuzja w cylindrycznych porach, podobnie jak w kanałach śródbłónka, jest ograniczona. Ponieważ pory IEL wypełnione są macierzą włókien błony wewnętrznej, w wyrażeniu uwzględniony jest efektywny współczynnik dyfuzji w błonie wewnętrznej  $D_{int}^{eff}$  [55]:

$$D_{IEL}^{eff} = D_{int}^{eff} F_{cyl}(\alpha_{IEL}) [2(1 - \alpha_{IEL})^2 - (1 - \alpha_{IEL})^4] f \quad (3.66)$$

Współczynnik zawady dla transportu dyfuzyjnego w kanałach cylindrycznych  $F_{cyl}$  wyznaczony został na podstawie doświadczenia przeprowadzonego przez Fahrena [155, 195]:

$$F_{cyl}(\alpha_{IEL}) = 1 - 2.1\alpha_{IEL} + 2.09\alpha_{IEL}^3 - 0.95\alpha_{IEL}^5 \quad (3.67)$$

gdzie:

$$\alpha_{IEL} = \frac{r_m}{d} \quad (3.68)$$

jest stosunkiem promienia makromolekuły LDL do promienia kanału fenestralnego.

Wyrażenie  $[2(1 - \alpha_{IEL})^2 - (1 - \alpha_{IEL})^4]$  uwzględnia ograniczoną efektywną objętość kanału dostępną dla cząsteczek LDL oraz fakt, że w takim kanale przepływ ma charakter paraboliczny [155].

#### **Współczynnik odbicia $\sigma_{IEL}$**

Proces adwekcji cząstek w porze fenestralnym wstrzymywany jest na dwa sposoby: przez oddziaływanie z nieprzepuszczalną tkanką IEL oraz przez włókna macierzy intymy. Współczynnik odbicia filtracyjnego może więc być wyrażony jako:

$$(1 - \sigma_{IEL}) = (1 - \sigma_{int})(1 - \sigma_f) \quad (3.69)$$

Zgodnie z [55], współczynnik odbicia związany z cylindrycznymi kanałami fenestralnymi  $\sigma_f$  określa wyrażenie:

$$\sigma_f = \frac{16}{3}\alpha_{IEL}^2 - \frac{20}{3}\alpha_{IEL}^3 + \frac{7}{3}\alpha_{IEL}^4 \quad (3.70)$$

#### **Przepuszczalność $K_{IEL}$**

Przepuszczalność w pojedynczym kanale fenestralnym równa jest przepuszczalności błony wewnętrznej. Dlatego całkowita przepuszczalność dla wszystkich równoległych kanałów może być wyznaczona jako:

$$K_{IEL} = K_{int}f \quad (3.71)$$

#### **3.3.4 Błona środkowa (media)**

Błona środkowa jest najgrubszą warstwą rozważaną w modelu. W związku z rozmiarami tej warstwy, istnieje możliwość przeprowadzenia doświadczalnych pomiarów niektórych parametrów. Parametry te zestawione zostały w [170].

Ponadto, rozdzielczość otrzymanych eksperymentalnie profili stężenia LDL, która była zbyt niska dla oszacowania poziomu stężenia makromolekuł w śródbłonku, intymie i IEL, jest wystarczająca, by wnioskować o procesie pochłaniania zachodzącym w błonie środkowej. Na podstawie tych danych oszacowany został współczynnik pochłaniania  $k$ . Dokładna procedura dopasowania opisana została przez Prosiego w [28].

### 3.3.5 Zestawienie parametrów modelu

W tabeli 3.1 zestawione zostały wartości parametrów wykorzystane w modelowaniu dla fizjologicznych wartości ciśnienia transmuralnego  $\Delta P = 70$  mmHg i ściennego naprężenia ścinającego  $\tau_w = 2.5$  Pa. Jeśli dana wielkość została wyznaczona na podstawie budowy danej warstwy w tabeli znajduje się odniesienie do równania opisującego dany parametr. Referencja do wykorzystanego równania podana została w nawiasach okrągłych. Przykładowo (3.20) odnosi się do równania 3.20. Natomiast jeśli dana wartość pochodzi z literatury, w nawiasie kwadratowym zaznaczone zostało źródło danego parametru. W tabelce wyróżnione zostały parametry, których wartości zależą od parametrów hemodynamicznych panujących w tętnicy. Na żółto zaznaczone zostały parametry zależne zarówno od ciśnienia, jak i ściennego naprężenia ścinającego, a na niebiesko parametry zależne jedynie od ciśnienia. W dalszej części podane zostaną wartości parametrów dla innych wartości ciśnienia transmuralnego.

Parametr	Śródbłonek	Intima	IEL	Media
<b>Grubość</b> $L, \mu\text{m}$	2.0 [16]	5.0 [10]	2.0 [170]	161.0 [10]
<b>Współczynnik dyfuzji</b> $D^{eff}, \text{mm}^2/\text{s}$	$4.7 \times 10^{-12}$ (3.20)	$3.68 \times 10^{-6}$ (3.56)	$1.066 \times 10^{-8}$ (3.67)	$5.0 \times 10^{-8}$ [170]
<b>Współczynnik odbicia <math>\sigma</math></b>	0.9890 (3.33)	0.7998 (3.58)	0.8051 (3.69)	0.8836 [170]
<b>Przepuszczalność</b> $K, \text{mm}^2$	$3.22 \times 10^{-15}$ (3.21)	$3.907 \times 10^{-11}$ (3.47)	$1.36 \times 10^{-13}$ (3.71)	$2.0 \times 10^{-12}$ [170]
<b>Porowatość <math>\varepsilon</math></b>	$5.0 \times 10^{-4}$ (3.37)	0.8025 (3.46)	0.003 (3.65)	0.258 [170]

Tabela 3.1: Zestawienie parametrów transportu LDL dla czterech warstw ściany naczynia krwionośnego uwzględnionych w modelu dla fizjologicznych wartości ciśnienia transmuralnego  $\Delta P = 70$  mmHg i ściennego naprężenia ścinającego  $\tau_w = 2.5$  Pa. Odniesienia do równań, które zostały wykorzystane do wyznaczenia danej wartości podane są w nawiasach okrągłych, np. (3.20) odnosi się do równania 3.20. Wartości w nawiasach kwadratowych, np. [170] oznacza, że dana wartość została zaczerpnięta z literatury. Na żółto oznaczone zostały parametry modelu, które zależą jednocześnie od ciśnienia transmuralnego i od naprężenia ścinającego, a na niebiesko parametry zależne jedynie od ciśnienia.

### 3.3.6 Parametry modeli referencyjnych

Wyniki modelowania z wykorzystaniem proponowanego modelu zostaną porównane z referencyjnymi wynikami przewidzianymi przez inne modele dostępne w literaturze. Wybór padł na model czterowarstwowy zaproponowany przez Chunga i Vafaiego w [170] oraz na model jednowarstwowy przedstawiony przez Olgaca w [12].

Zarówno w obu modelach referencyjnych, jak i w modelu zaproponowanym w tej pracy transport lipoprotein w ścianie tętnicy opisany jest równaniem dyfuzji-adwekcji-reakcji. Dlatego tym, co w praktyce definiuje dany model są wykorzystane w nim parametry transportu. Jeśli w modelu zaproponowanym w tej pracy parametry transportu zostaną zastąpione parametrami zaczerpniętymi z [170] lub [12], otrzymane numerycznie profile stężenia LDL w ścianie tętnicy powinny odpowiadać profilom przedstawionym w tych pracach. Daje to możliwość weryfikacji zaproponowanego modelu pod kątem procedury numerycznej oraz zastosowanych w nim uproszczeń, szczególnie uproszczenia jednowymiarowego.

#### Model czterowarstwowy Chunga i Vafaiego

Model przedstawiony przez Chunga i Vafaiego w [170] jest to dwuwymiarowy model transportu lipoprotein LDL w ścianie naczynia krwionośnego. Został on zaprojektowany dla modelowania transportu LDL w ścianie tętnicy wieńcowej człowieka w warunkach fizjologicznych. W modelu tym, podobnie jak w modelu proponowanym w tej rozprawie, uwzględnione zostały cztery warstwy ściany tętnicy. Model ten został wybrany, ponieważ został on zaproponowany przez twórcę wielowarstwowego opisu ściany naczynia, w którym wszystkie warstwy traktowane są jako jednorodne ośrodki porowate. Ponadto parametry tego modelu są powszechnie wykorzystywane w innych czterowarstwowym modelach transportu LDL [18, 20, 21, 169, 170, 196]. Zestawienie parametrów przedstawione jest w tabeli 3.2.

Główne różnice między modelem Chunga i Vafaiego, a proponowanym modelem leżą w wymiarowości i parametrach transportu niektórych warstw. Najistotniejsza jest różnica między współczynnikami odbicia filtracyjnego dla błony sprężystej wewnętrznej. Warstwa ta w modelu Chunga i Vafaiego jest znacznie mniej przepuszczalna dla LDL niż w proponowanym modelu.

#### Model jednowarstwowy Olgaca

Model jednowarstwowy zaproponowany przez Olgaca w [12] został wybrany do porównania, ponieważ w odmienny sposób podchodzi do teoretycznego opisu ściany tętnicy. W modelu tym ściana naczynia krwionośnego traktowana jest jako jednorodny ośrodek porowaty ze śródbłonkiem jako warunkiem brzegowym. Oznacza

Parametr	Śródbłonek	Intima	IEL	Media
<b>Grubość</b> $L, \mu\text{m}$	2.0	10.0	2.0	200.0
<b>Współczynnik dyfuzji</b> $D^{eff}, \text{mm}^2/\text{s}$	$5.7061 \times 10^{-12}$	$5.4 \times 10^{-6}$	$3.18 \times 10^{-9}$	$5.0 \times 10^{-8}$
<b>Współczynnik odbicia <math>\sigma</math></b>	0.9888	0.8272	0.9827	0.8836
<b>Przepuszczalność</b> $K, \text{mm}^2$	$3.22 \times 10^{-15}$	$2.0 \times 10^{-10}$	$4.392 \times 10^{-13}$	$2.0 \times 10^{-12}$
<b>Porowatość <math>\varepsilon</math></b>	$5.0 \times 10^{-4}$	0.983	0.002	0.258
<b>Współczynnik reakcji <math>k, 1/\text{s}</math></b>	0.0	0.0	0.0	$1.4 \times 10^{-4}$

Tabela 3.2: Fizjologiczne parametry transportu pochodzące z modelu zaproponowanego przez Chunga i Vafaiego w [170]. Na żółto oznaczone zostały parametry modelu, które zostaną powiązane z ciśnieniem transmuralnym i ściennym naprężeniem ścinającym. Natomiast na zielono zaznaczony został współczynnik odbicia filtracyjnego dla IEL. Wartość ta istotnie różni się od analogicznej wartości dla parametrów wyznaczonych na podstawie budowy ściany tętnicy i wydaje się mieć największy wpływ na rozbieżności między tymi modelami.

to w praktyce, że ściana tętnicy zbudowana jest ze śródbłonka o zerowej grubości i warstwy porowatej reprezentującej wnętrze ściany tętnicy.

Ośrodek taki może być modelowany z wykorzystaniem zaproponowanego w tej pracy algorytmu, w którym transport odbywa się w połączonych obszarach o kawałkami stałych współczynnikach transportu. W ujęciu takim ośrodek reprezentowany jest przez dwie warstwy. Śródbłonek traktowany jest jako osobna warstwa o grubości  $2\mu\text{m}$ . Własności tej warstwy są takie same, jak w modelu zaproponowanym w tej pracy. Parametry drugiej warstwy zostały zaczerpnięte bezpośrednio z pracy Olgaca [12]. Podsumowanie parametrów transportu obu warstw przedstawione jest w tabeli 3.3.

W modelu tym nie występuje druga warstwa oporowa, czyli IEL. Własności tej warstwy zostały uśrednione z parametrami błony wewnętrznej i błony środkowej. Porównanie wyników przewidzianych przez model z czterowarstwową ścianą tętnicy z modelem dwuwarstwowym pozwoli ocenić wpływ warstwowej budowy naczynia na profil stężenia lipoprotein w jego ścianie.

Model ten może również posłużyć do weryfikacji podejścia, w którym membrany

Parametr	Śródbłonek	Ściana
<b>Grubość</b> $L, \mu\text{m}$	2.0	338.0
<b>Współczynnik dyfuzji</b> $D^{eff}, \text{mm}^2/\text{s}$	$4.7 \times 10^{-12}$	$8.0 \times 10^{-7}$
<b>Współczynnik odbicia <math>\sigma</math></b>	0.9890	0.8514
<b>Przepuszczalność</b> $K, \text{mm}^2$	$3.22 \times 10^{-15}$	$1.2 \times 10^{-12}$
<b>Porowatość <math>\varepsilon</math></b>	$5.0 \times 10^{-4}$	0.258
<b>Współczynnik reakcji <math>k, 1/\text{s}</math></b>	0	$3.0 \times 10^{-4}$

Tabela 3.3: Fizjologiczne parametry transportu dla modelu dwuwarstwowego odpowiadającego modelowi jednowarstwowemu Olgaca [12]. Na żółto oznaczone zostały parametry modelu, które zostaną uzależnione od ciśnienia transmuralnego i od ściennego naprężenia ścinającego.

traktowane są jak ośrodki porowate. Porównanie wyników przewidzianych przez zmodyfikowany model z oryginalnymi wynikami zaczerpniętymi z [12] pozwoli potwierdzić równoznaczność obu sposobów opisu warstw oporowych znajdujących się w ścianie tętnicy.

### 3.4 Wpływ czynników biomechanicznych

Aby stworzony model umożliwiał realistyczne odwzorowanie oddziaływania czynników biomechanicznych na transport lipoprotein LDL, konieczne jest uwzględnienie możliwie jak najdokładniej mechanizmów oddziaływania tych czynników na przepływ i strukturę ściany naczynia krwionośnego. W opracowanym modelu uwzględnione zostało nadciśnienie tętnicze oraz ścienne naprężenie ścinające, których wpływ na ścianę tętnicy opisany został w rozdziale 2.

#### 3.4.1 Ścienne naprężenie ścinające

Naprężenie ścinające działające na ściankę naczynia  $\tau_w$  było wprowadzane do modelowania transportu LDL na kilka różnych sposobów. Każda z tych metod opiera się na opublikowanych w literaturze wynikach badań eksperymentalnych.

Podstawą pierwszego podejścia były doświadczenia przeprowadzone *in-vitro* [173, 197, 198], które wykazały, że przewodność hydrauliczna warstwy śródbłonka wzra-

sta, gdy wartości ściennego naprężenia ścinającego wzrasta powyżej fizjologicznych wartości. Opierając się na tych wynikach, Rappitsch i Perktold dopasowali funkcję logarytmiczną do zależności przewodności śródbłónka ( $L_P$ ) od naprężenia ścinającego [165]:

$$L_p^{endo}(|\tau_w|) = 0.392 \times 10^{-12} \ln(|\tau_w| + 0.015) + 2.7931 \times 10^{-12} \quad (3.72)$$

Zależność ta została wprowadzona przez nich do modelu transportu albumin w ścianie naczynia krwionośnego. Sun w [199] analogiczną zależność uwzględnił w modelu transportu LDL.

Podobne rozwiązanie wykorzystane zostało przez Stangeby'ego i Ethiera w [29]. Na podstawie większej ilości danych eksperymentalnych [200] wyznaczyli oni nową zależność przepuszczalności śródbłónka od ściennego naprężenia ścinającego zamieniając zależność logarytmiczną na zależność wykładniczą:

$$L_p^{endo}(|\tau_w|) = L_{p0}^{endo} \cdot (0.537|\tau_w|^{0.27}) \quad (3.73)$$

gdzie  $L_{p0}^{endo} = 4.85 \times 10^{-12} \frac{\text{m}}{\text{Pa}\cdot\text{s}}$ .

### Wpływ naprężenia ścinającego na frakcję nieszczelnych połączeń śródbłónka

W opisanych podejściach jedynie jeden parametr transportu powiązany został ze ściennym naprężeniem ścinającym. Z badań nad mechanizmami powstawania miażdżycy [33–42] wiadomo, że oddziaływanie WSS na śródbłonek jest bardziej skomplikowane. Niskie naprężenie ścinające jest bowiem odczytywane przez komórki, które w odpowiedzi zmieniają swój fenotyp. W czasie tego procesu zwiększa się częstość przeobrażania się komórek śródbłónka.

Mając tego świadomość, Olgac w [12] zaproponował kompleksowy model, w którym naprężenie ścinające zostało powiązane z ilością nieszczelnych połączeń w śródbłónku. Zostało to uwzględnione przez frakcję nieszczelnych połączeń zależną od WSS  $\phi(\tau_w)$ .

Podczas wyznaczania zależności  $\phi(\tau_w)$  Olgac natrafił na problem w postaci braku bezpośrednich ilościowych danych eksperymentalnych. Z tego względu zależność ilości nieszczelnych połączeń od naprężenia ścinającego działającego na śródbłonek musiała zostać wyznaczona w kilku krokach. Każdym z etapów bazował na dostępnych danych eksperymentalnych.

Pierwszym krokiem do wyznaczenia zależności  $\phi(\tau_w)$  było powiązanie naprężenia ścinającego z indeksem kształtu komórek śródbłónka. Indeks kształtu jest to przemnożony przez  $4\pi$  stosunek pola komórki do kwadratu jej obwodu:

$$SI = \frac{4\pi \times \text{pole}}{(\text{obwód})^2} \quad (3.74)$$



Levesque [42] badał doświadczalnie indeks kształtu komórek śródbłónka aorty psa w zależności od wartości naprężenia ścinającego. Suciu [201], Chien [202] oraz Sakamoto [203] przeprowadzili analogiczne badania *in-vitro* z wykorzystaniem hodowli komórkowych. Wykorzystując te dane Olgac powiązał indeks kształtu komórek śródbłónka ze ściennym naprężeniem ścinającym wykładniczą zależnością  $SI(\tau_w)$ :

$$SI(\tau_w) = 0.380 \times e^{0.79 \cdot \tau_w} + 0.225 \times e^{0.043 \cdot \tau_w} \quad (3.75)$$

Kolejnym krokiem było znalezienie powiązania między kształtem komórek śródbłónka, a ilością komórek będących w trakcie procesu mitozy. Chien w [130] wyznaczył ilość dzielących się komórek śródbłónka aorty piersiowej królika przypadających na powierzchnię  $0.64 \text{ mm}^2$ . W badaniach uwzględnił on obszary o różnym indeksie kształtu. Olgac do tych wyników również dopasował zależność wykładniczą:

$$N_{MC}(SI) = 0.003797 \times e^{14.75 \cdot SI} \quad (3.76)$$

Ostatnim krokiem było odnalezienie zależności między ilością komórek mitotycznych, a ilością nieszczelnych połączeń. Lin w [7] wykazał, że 45.3% nieszczelnych komórek stanowią komórki mitotyczne. Jednak nie wszystkie dzielące się komórki są związane z powstaniem nieszczelnych połączeń. Lin oszacował, że jedynie 80.5% komórek mitotycznych to nieszczelne komórki. Ponadto, ze względu na brak innych danych, Olgac założył, że jedynie ilość komórek mitotycznych zależy od naprężenia ścinającego. Na tej podstawie wyznaczył, że niezależnie od WSS na powierzchni śródbłónka o polu  $0.64 \text{ mm}^2$  znajduje się statystycznie 0.307 nieszczelnych komórek w stanie apoptozy. Całkowita ilość nieszczelnych komórek na powierzchni  $0.64 \text{ mm}^2$  wyrażona jest więc jako:

$$N_{LC}(N_{MC}) = 0.307 + 0.805 \times N_{MC} \quad (3.77)$$

Fracja nieszczelnych połączeń jest to stosunek powierzchni nieszczelnych komórek znajdujących się na powierzchni referencyjnej do tej powierzchni referencyjnej (wzór (3.10)). Znając ilość nieszczelnych komórek przypadających na powierzchnię  $0.64 \text{ mm}^2$ , zależna od WSS frakcja nieszczelnych połączeń może zostać wyznaczona jako:

$$\phi_{WSS}(\tau_w) = \frac{N_{LC} \times \pi R_{cell}^2}{6.4 \times 10^{-7}} \quad (3.78)$$

Przedstawione powyżej empiryczne zależności zostały wykorzystane do wyznaczenia zależnych od naprężenia ścinającego parametrów transportu śródbłónka. Dla danej wartości ściennego naprężenia ścinającego w pierwszej kolejności wyznaczana była frakcja nieszczelnych połączeń, a następnie, zgodnie z równaniami (3.20, 3.27, 3.33, 3.37), wyznaczane były pozostałe parametry śródbłónka.

### 3.4.2 Nadciśnienie tętnicze

Drugim istotnym czynnikiem biomechanicznym, obok ściennego naprężenia ścinającego, jest ciśnienie tętnicze krwi. Transportu LDL w warunkach podwyższonego ciśnienia krwi był obiektem kilku rozważań teoretycznych [15, 32, 54, 169, 204]. Z nadciśnieniem tętniczym związany jest wzrost działającego prostopadle do ściany naczyń ciśnienia transmuralnego. Ponieważ wszystkie wspomniane modele transportu LDL oparte są na procesie filtracji, uwzględniają one z definicji zwiększenie prędkości filtracji osocza pod wpływem podwyższonego ciśnienia transmuralnego. Jednakże, jeżeli jest to jedyny wzięty pod uwagę wpływ nadciśnienia, stężenie LDL przewidywane przez model jest znacznie niższe niż obserwowane w eksperymentach [8, 10]. Wskazuje to na konieczność uwzględnienia w obliczeniach innych efektów związanych ze zmianami ciśnienia transmuralnego.

Idąc tym tropem Yang i Vafai w [54] uwzględnili dodatkowo wzrost współczynnika dyfuzji LDL w śródbłonku w przypadku podwyższonego ciśnienia transmuralnego. Autorzy ci opierali się na doświadczeniu opisanym w [205, 206], w którym zaobserwowany został czterokrotny wzrost przepuszczalności ściany naczyń dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg. Wprowadzenie do modelowania zależnego od ciśnienia współczynnika dyfuzji jednak również okazało się niewystarczające.

Podobnie jak w przypadku niskiego ściennego naprężenia ścinającego, powiązanie jedynie jednego parametru transportu śródbłonka z ciśnieniem transmuralnym wydaje się być bezpodstawne. Wu w [43] badał przyczyny wzrostu przepuszczalności śródbłonka i wykazał, że wywołane stanem nadciśnienia rozciąganie ściany naczyń krwionośnego prowadzi do wzrostu częstości przeobrażania komórek śródbłonka. Konsekwencją tego jest pojawienie się zwiększonej ilości nieszczelnych połączeń międzykomórkowych. Jest to mechanizm podobny do tego, który występuje w przypadku obniżonego naprężenia ścinającego.

Na tej podstawie Dabagh, która w [15] rozważała transport LDL w ścianie tętnicy narażonej na nadciśnienie, w modelowaniu wzięła pod uwagę różne wartości frakcji nieszczelnych połączeń. Mimo, iż wskazuje ona na konieczność uwzględnienia w modelowaniu zwiększonej ilości nieszczelnych komórek śródbłonka, to nie określiła ona ilościowego powiązania tych parametrów. Dabagh w swoim modelu uwzględniła również inny efekt związany z nadciśnieniem, a mianowicie mechaniczną kompresję błony wewnętrznej.

Koncepcja zaproponowana przez Dabagh stała się podstawą dla metody uwzględnienia nadciśnienia w opracowanym modelu. W podejściu przyjętym w tej rozprawie ciśnienie wpływa na wzrost prędkości filtracji osocza, zwiększa ilość nieszczelnych połączeń między komórkami śródbłonka oraz wywołuje mechaniczną kompresję błony wewnętrznej. Zjawiska te związane są ze zmianami parametrów transportu śródbłonka i błony wewnętrznej.

### Zwiększenie prędkości filtracji

Pierwszą wielkością, która w proponowanym modelu z definicji zależy od różnicy ciśnień wywołującej przepływ jest prędkość filtracji. Jej wartość opisana jest prawem Darcy’ego wyrażonym wzorem (3.6).

### Zmiana struktury śródbłónka

Jak już wspomniano Wu w [43] zauważył, że nadciśnienie wpływa na zwiększenie częstości przeobrażania się komórek śródbłónka. Bretherton w [44] również sugerował, że obserwowany u królików zwiększony wpływ makromolekuł do ściny naczynia wywołany jest zwiększoną przepuszczalnością, a nie bezpośrednim zwiększeniem filtracji w przypadku nadciśnienia.

Bazując na tych obserwacjach w prezentowanym modelu frakcja nieszczelnych połączeń dodatkowo uzależniona została od ciśnienia. Ze względu na brak jakichkolwiek danych, w modelu założone zostało, że zależna od ciśnienia ilość nieszczelnych komórek jest niezależna od ilości tych komórek związanej z naprężeniem ścinającym. Całkowita frakcja nieszczelnych połączeń wyrażona jest wówczas jako suma frakcji nieszczelnych połączeń związanych z naprężeniem WSS i dodatkowej frakcji związanej z podwyższonym ciśnieniem krwi:

$$\phi(\tau_w, \Delta P, t) = \phi_{WSS}(\tau_w) + \phi_P(\Delta P, t). \quad (3.79)$$

We wzorze tym frakcja  $\phi_{WSS}$ , jest to czynnik opisany wzorem (3.78). Dodatkowy czynnik  $\phi_P$  zależy od ciśnienia transmuralnego i od czasu narażenia ściany naczynia na to nadciśnienie. Frakcja  $\phi_P = 0$  dla fizjologicznej wartości ciśnienia transmuralnego  $\Delta P = 70$  mmHg.

Ilościowa zależność pomiędzy ciśnieniem, a frakcją nieszczelnych połączeń nie jest znana. Z tego względu wartość  $\phi_P$  musiała zostać wyznaczona przez dopasowanie do znanych z literatury profili stężenia LDL w ścianach tętnic narażonych na podwyższone ciśnienie krwi. W tym celu wykorzystana została metoda najmniejszych kwadratów.

W powyższych relacjach uwzględniony został czas narażenia ściany tętnicy na nadciśnienie. Opisany w [10] eksperyment przeprowadzony przez Curmiego pokazał bowiem, że własności ściany tętnicy zależą od czasu inkubacji ściany w warunkach nadciśnienia. Doświadczenie to polegało na wypłukiwaniu molekuł znacznego LDL ze ściany tętnicy. Eksperyment ten pokazał, że więcej cząsteczek LDL wpływa do ściany naczynia krwionośnego między 30, a 60 minutą doświadczenia, niż w pierwszych trzydziestu minutach. Wskazuje to na zmiany strukturalne zachodzące w tym czasie w strukturze ściany tętnicy. Bazując na tej obserwacji do modelu wprowadzona została dodatkowa zależność związanej z ciśnieniem frakcji

nieszczelnych połączeń  $\phi_p$  od czasu. Charakter tej zależności również został wyznaczony przez dopasowanie do wyników doświadczalnych metodą najmniejszych kwadratów.

### Mechaniczna kompresja błony wewnętrznej

Ostatnim z uwzględnionych efektów oddziaływania nadciśnienia na ścianę tętnicy jest mechaniczna kompresja błony wewnętrznej. Efekt ten opisany został ilościowo przez Huanga w [74]. Olgac w [31] również wskazywał, że zjawisko to powinno zostać uwzględnione w teoretycznym opisie transportu lipoprotein przez narażoną na podwyższone ciśnienie ściankę tętnicy. W proponowanym przez niego modelu kompresja intymy nie została jednak wzięta pod uwagę. Po raz pierwszy efekt ten został włączony do modelu czterowarstwowego przez Dabagh w [15], natomiast Liu w [32] uwzględnił kompresję błony wewnętrznej w pięciowarstwowym modelu ściany tętnicy, który dodatkowo brał pod uwagę warstwę glikokaliksu.

Huang zauważył, że zwiększone ciśnienie oddziałując na ściankę tętnicy powoduje jej ściśnięcie. W szczególności zmniejsza się grubość tkanki łącznej tworzącej błonę wewnętrzną. Stopień zwężenia opisany jest współczynnikiem kompresji  $cf$ , który zdefiniowany jest jako stosunek grubości błony wewnętrznej  $L_0$  dla  $\Delta P = 0$  mmHg do jej grubości dla danego ciśnienia:

$$cf = \frac{L_{int}}{L_0} \quad (3.80)$$

Wartości współczynnika  $cf$  dla wszystkich rozważanych wartości ciśnienia transmuralnego zaczerpnięte zostały z pracy Huanga [175]:

$$cf(70 \text{ mmHg}) = 0.3088 \quad (3.81)$$

$$cf(120 \text{ mmHg}) = 0.1418 \quad (3.82)$$

$$cf(160 \text{ mmHg}) = 0.1263 \quad (3.83)$$

Znając grubość błony wewnętrznej królika dla fizjologicznej wartości ciśnienia  $L(70 \text{ mmHg}) = 5 \mu\text{m}$  [10] możliwe jest oszacowanie jej grubości dla pozostałych wartości ciśnienia transmuralnego, w tym ciśnienia zerowego:

$$L_0 = 16 \mu\text{m} \quad (3.84)$$

$$L(120 \text{ mmHg}) = 2.3 \mu\text{m} \quad (3.85)$$

$$L(160 \text{ mmHg}) = 2.0 \mu\text{m} \quad (3.86)$$

Mimo zmiany grubości błony wewnętrznej, nie zmienia się objętość zajmowana przez włókna tkanki łącznej. Zmianie ulega jedynie przestrzeń dostępna dla płynu. Kompresja intymy powoduje więc zmianę porowatości związanych z dwoma

występującymi w błonie wewnętrznej rodzajami włókien:

$$\begin{aligned}\varepsilon_{pg} &= \frac{V_T - V_{pg}}{V_T} = 1 - \frac{V_{pg}}{A \cdot L_{int}} = 1 - \frac{V_{pg}}{AL_0 \cdot cf} \\ &= 1 - \frac{V_{pg}}{V_{T0} \cdot cf} = 1 - \frac{1 - \varepsilon_{0pg}}{cf}\end{aligned}\quad (3.87)$$

gdzie  $V_T$  i  $V_{T0}$  to odpowiednio objętość błony wewnętrznej dla danego ciśnienia transmuralnego oraz dla ciśnienia zerowego,  $A$  jest powierzchnią intymy,  $V_{pg}$  jest objętością włókien proteoglikanu,  $\varepsilon_{0pg}$  jest porowatością związaną z agregatem proteoglikanu przy zerowym ciśnieniu transmuralnym. W analogiczny sposób wyrażona jest zależna od ciśnienia porowatość związana z włóknami kolagenu:

$$\varepsilon_{cg} = 1 - \frac{1 - \varepsilon_{0cg}}{cf} \quad (3.88)$$

gdzie  $\varepsilon_{0cg}$  jest porowatością kolagenu przy zerowym ciśnieniu transmuralnym. Wartości  $\varepsilon_{0pg}$  i  $\varepsilon_{0cg}$  wynoszą odpowiednio 0.9866 i 0.95 [15].

Zmiany w porowatości wpływają na zmianę wszystkich parametrów transportu błony wewnętrznej, zgodnie z zależnościami opisanymi w podrozdziale 3.3.

### 3.4.3 Ciśnienie i ścienne napężenie ścinające w modelach referencyjnych

W obu referencyjnych modelach parametry śródbłónka zależą od frakcji nieszczelnych połączeń. Możliwe jest więc wprowadzenie do tych modeli zależności parametrów tej warstwy od ciśnienia i WSS bez istotnej ingerencji w te modele. Zmiana ta pozwoli ocenić, czy w modelach tych uzależnienie parametrów śródbłónka od czynników biomechanicznych pozwoli uzyskać wyniki obserwowane doświadczalnie. W przypadku nadciśnienia wartość frakcji nieszczelnych połączeń w obu modelach została dopasowana do wyników eksperymentalnych metodą najmniejszych kwadratów.

## 4 Wpływ czynników biomechanicznych na transport LDL

Na podstawie stworzonego modelu możliwa jest analiza stężenia lipoprotein LDL w ścianie naczynia krwionośnego w zależności od działających na nią czynników biomechanicznych. Rozważania takie są istotne dla wyjaśnienia mechanizmów akumulacyjnych inicjujących procesy miażdżycowe. Jednak, aby wnioski wyciągnięte na podstawie symulacji komputerowych były wiarygodne, niezbędna jest weryfikacja modelu w oparciu o wyniki doświadczalne. Ponieważ procedura eksperymentalna różni się od procedury numerycznej, w rozdziale tym w pierwszej kolejności przedstawiona zostanie metoda porównywania wyników modelowania z danymi doświadczalnymi. Opracowana metoda zostanie wykorzystana do weryfikacji poprawności otrzymanych wyników modelowania. Przedstawione zostanie porównanie profili stężenia LDL uzyskanych dla warunków fizjologicznych z wynikami doświadczenia przeprowadzonego przez Meyera [8].

Mając pewność co do poprawności metody obliczeniowej, w dalszej części przeanalizowany zostanie wpływ naprężenia ścinającego oraz ciśnienia na transport lipoprotein LDL w ścianie tętnicy. Dla transportu LDL w warunkach nadciśnienia zostanie wyznaczona ilościowa zależność frakcji nieszczelnych połączeń od wartości ciśnienia oraz czasu oddziaływania naprężenia rozciągającego.

### 4.1 Metoda porównania wyników symulacji z danymi doświadczalnymi

W symulacji transportu lipoprotein LDL w ścianie naczynia krwionośnego rozwiązywane jest równanie (3.7). Wynikiem obliczeń numerycznych jest profil względnego stężenia LDL w osoczu ( $c^*$ ). To bezwymiarowe stężenie jest znormalizowane do stężenia wejściowego, czyli stężenia LDL we krwi w świetle tętnicy.

W pomiarach eksperymentalnych natomiast mierzony jest stosunek ilości znaczonych molekuł LDL w 20- $\mu\text{m}$  plasterkach tkanki do ilości tych cząsteczek w takiej samej objętości osocza pochodzącego ze światła naczynia. Jest to więc względne stężenie LDL uśrednione z uwzględnieniem całej objętości tkanki porowatej tego plasterka.

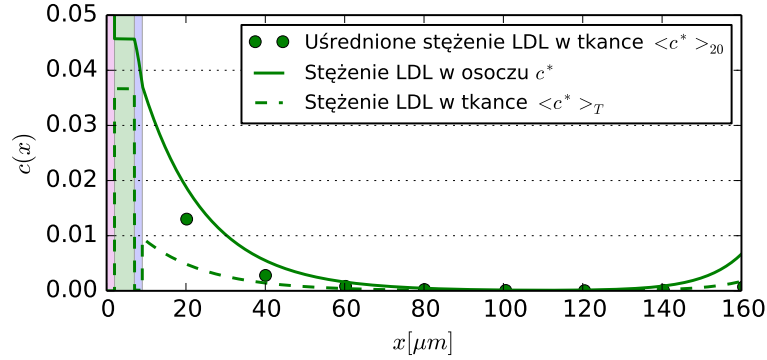
Aby porównanie tych dwóch rodzajów stężenia LDL było wiarygodne, niezbędne jest odpowiednie przekształcenie wyników symulacji na wielkość analogiczną do mierzonej eksperymentalnie. W pierwszym kroku konieczne jest przeliczenie

względne stężenia uśrednionego w płynie  $c^*$  na względne stężenie w całej objętości tkanki porowatej  $\langle c^* \rangle_T$ . Wielkości te powiązane są wzajemnie równaniem (2.3). Zależność ta jest prawdziwa zarówno dla stężenia wymiarowego  $\langle c \rangle_F$ , jak i stężenia względnego  $c^*$ . W drugim kroku wykonywana jest procedura uśredniania stężenia LDL w 20- $\mu\text{m}$  plasterkach tkanki. W wyniku tej procedury uzyskane zostaje stężenie  $\langle c^* \rangle_{20}$ , które w dalszej części określane będzie jako uśrednione stężenie LDL w tkance.

Porównania wyników modelowania z eksperymentem przedstawiane w dotychczasowych pracach [12, 16, 28], opierają się na porównaniu stężenia  $\langle c^* \rangle_T$  z danymi doświadczalnymi. Jednak pominięcie drugiego kroku, w którym wyznaczone zostaje względne stężenie uśrednione w plasterkach tkanki, może prowadzić do błędnych wniosków.

Łączna grubość śródbłónka, intymy i IEL dla badanej eksperymentalnie tętnicy piersiowej królika wynosi około 9  $\mu\text{m}$ . Dlatego pierwszy zmierzony doświadczalnie punkt reprezentuje średnie stężenie w tych trzech pierwszych warstwach ściany naczynia, oraz w wewnętrznej części błony środkowej. Jak pokazane jest na rysunku 4.1, stężenie  $\langle c^* \rangle_T$  w poszczególnych warstwach ściany naczynia może być bardzo zróżnicowane. Wynika to ze skrajnie różnej porowatości poszczególnych warstw. Porowatość warstw oporowych (śródbłónka i IEL) jest dwa rzędy wielkości mniejsza od porowatości intymy i medii. Proces akumulacji LDL w błonie wewnętrznej może jeszcze pogłębić obserwowane różnice w stężeniu  $\langle c^* \rangle_T$ . W skrajnych przypadkach stężenie  $\langle c^* \rangle_T$  w intymie może nawet kilkunastokrotnie przekraczać maksymalne stężenie w medii. Efekty te powodują, że średnie stężenie w plasterku tkanki o grubości 20  $\mu\text{m}$  może w niektórych przypadkach znacznie odbiegać od wartości stężenia  $\langle c^* \rangle_T$  w punkcie  $x = 20 \mu\text{m}$ . Aby porównanie modelowania z eksperymentem było wiarygodne, dopiero przekształcone stężenie  $\langle c^* \rangle_{20}$  może zostać zestawione z danymi eksperymentalnymi. Na rysunku 4.1 przedstawione są wyniki poszczególnych kroków przeliczenia wyznaczonego numerycznie stężenia  $c^*$  na stężenie  $\langle c^* \rangle_{20}$ .

Na wszystkich wykresach przedstawionych w tej rozprawie stężenie LDL w oszczu ( $c^*$ ) oznaczone jest ciągłą linią, stężenie w całej objętości tkanki porowatej ( $\langle c^* \rangle_T$ ) oznaczone jest przerywaną linią, stężenie LDL uśrednione w plasterkach ( $\langle c^* \rangle_{20}$ ) reprezentowane jest przez kropki lub trójkąty, a wyniki doświadczalne lub inne wyniki pozyskane z literatury zaznaczone są przez krzyżyki. W przypadku danych uśrednionych w plasterkach, czyli dla wyników eksperymentalnych i stężenia  $\langle c^* \rangle_{20}$ , znacznik oznacza stężenie uśrednione w plasterku znajdującym się na lewo od niego. Przykładowo pierwszy znacznik w punkcie  $x = 20 \mu\text{m}$  oznacza stężenie LDL uśrednione w warstwie  $[0, 20)$ . Ponadto, na wykresach poszczególne warstwy ściany naczynia oznaczone zostały kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową.



Rysunek 4.1: Zestawienie trzech możliwości przedstawienia profilu stężenia LDL w ścianie naczyń krwionośnych. 'Stężenie LDL w osoczu' (—) jest to stężenie LDL w płynie znormalizowane do stężenia lipoprotein w świetle naczyń. Profil ten jest bezpośrednio wynikiem symulacji. 'Stężenie LDL w tkance' (---) to stężenie uwzględniające całą objętość tkanki porowatej. 'Uśrednione stężenie LDL w tkance' (●) to natomiast stężenie LDL w tkance, które zostało uśrednione w 20- $\mu\text{m}$  plasterkach. Pierwsza kropka w punkcie  $x = 20 \mu\text{m}$  oznacza stężenie LDL uśrednione w całej objętości plastra  $[0, 20)$ . Na rysunku dodatkowo zaznaczone są poszczególne warstwy naczyń krwionośnych: kolor karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową.

## 4.2 Weryfikacja modelu dla warunków fizjologicznych

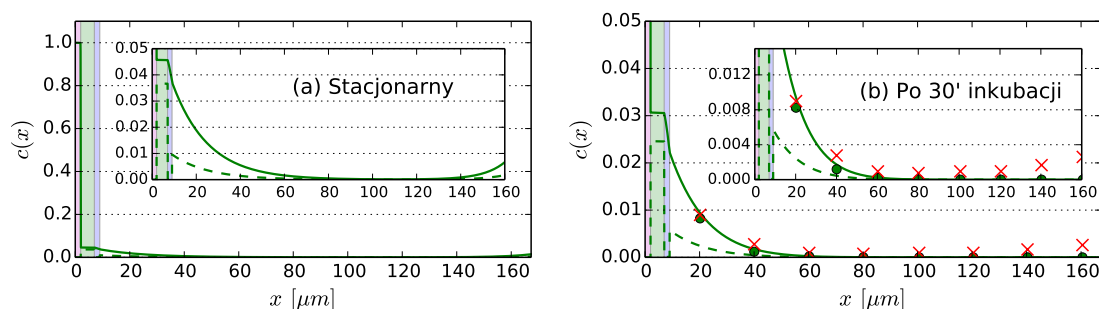
Dla warunków fizjologicznych, dla których ciśnienie transmuralne i napężenie ścinające wynoszą odpowiednio 70 mmHg i 2.5 Pa, możliwa jest weryfikacja stworzonego modelu. Dla warunków tych w modelowaniu wykorzystywane są podstawowe współczynniki transportowe zestawione w tabeli 3.1. W tym przypadku nie trzeba wykorzystywać zależności parametrów ściany naczyń krwionośnych od czynników biomechanicznych.

Jak już wspomniano, podstawą potwierdzenia poprawności modelu jest porównanie przewidzianego teoretycznie profilu stężenia lipoprotein LDL z wynikami eksperymentu. W warunkach fizjologicznych przeprowadzone zostało jedno z doświadczeń Meyera opisane w [8]. W swoich eksperymentach Meyer zmierzył profil względnego stężenia lipoprotein LDL po trzydziestominutowej inkubacji w roztworze znaczonego LDL.

Aby porównanie symulacji z danymi doświadczalnymi było jak najdokładniejsze, w obliczeniach uwzględniony został ograniczony czas wnikania lipoprotein LDL do



wnętrza ściany naczynia. Dla porównania wyznaczony został również stan stacjonarny dla procesu transportu tych makromolekuł i czas dojścia do tego stanu. Rezultaty obliczeń z zaznaczonymi wynikami eksperymentalnymi pokazane zostały na rysunku 4.2.



Rysunek 4.2: Profil względnego, bezwymiarowego stężenia LDL w ścianie naczynia krwionośnego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 70 mmHg i naprężenia ścinającego równego 2.5 Pa: (a) stan stacjonarny i (b) wyniki po 30 minutach inkubacji w roztworze LDL zestawione z wynikami doświadczalnymi otrzymanymi przez Meyera [8] ( $\times$ ). Stężenie LDL w osoczu zaznaczona jest przez (—), stężenie w tkance oznaczone jest przez (---), a stężenie uśrednione w plastrach tkanki oznaczone jest przez ( $\bullet$ ). Na rysunku dodatkowo zaznaczone są poszczególne warstwy naczynia krwionośnego: kolor karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową.

Z analizy przedstawionych profili stężenia LDL wynika, że w sytuacji, gdy w naczyniu krwionośnym panują warunki fizjologiczne, stężenie lipoprotein w jego ścianie jest bardzo niskie. Najwyższy poziom stężenia makromolekuł LDL występuje w błonie wewnętrznej, jednak nawet tam ich stężenie wynosi zaledwie niecałe 5% stężenia wejściowego. Porównanie wyników obliczeń stacjonarnych z wynikami symulacji, w których czas wnikania lipoprotein był ograniczonym do 30 minut pokazuje, że czas potrzebny dla ustalenia się stanu stacjonarnego w układzie jest dłuższy niż pół godziny, przez które trwał eksperyment Meyera. Wyznaczony w symulacji czas dojścia układu do stanu równowagi wynosi około 1 godziny.

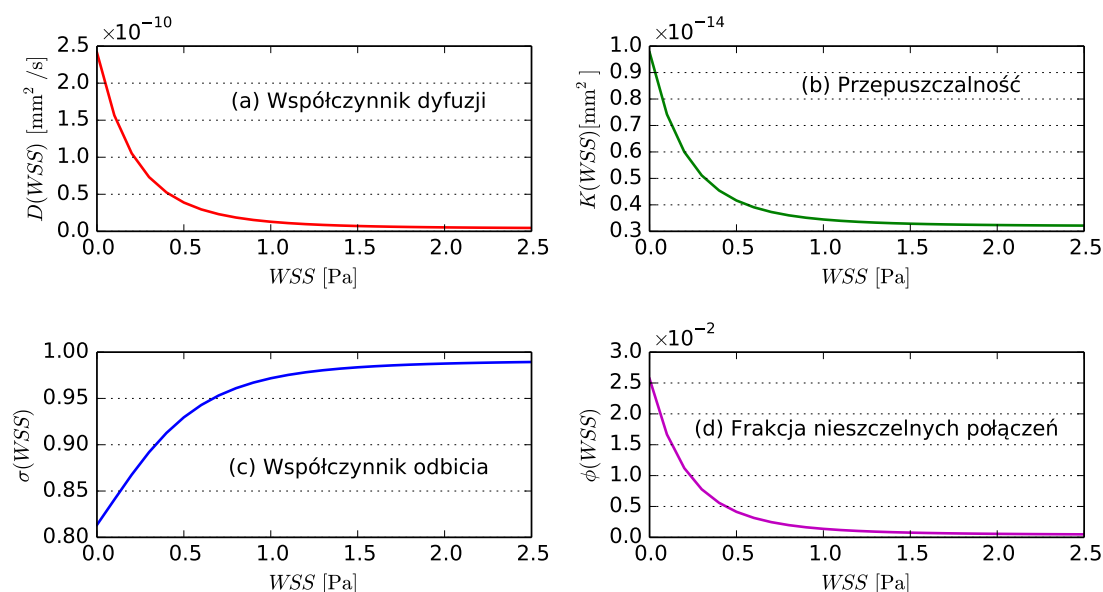
Ponadto, oprócz profilu stężenia Meyer w eksperymencie wyznaczył również prędkość filtracji osocza przez ścianę tętnicy, która została oszacowana jako  $u = (1.78 \pm 0.15) \times 10^{-4} \text{ mm/s}$ . Analogiczna wielkość wyznaczona w symulacji mieści się w granicy błędu i wynosi  $u = 1.80 \times 10^{-4} \text{ mm/s}$ .

Najbardziej istotnym wnioskiem płynącym z analizy stężenia LDL w warunkach fizjologicznych jest weryfikacja poprawności modelu. Ponieważ zarówno profil stężenia LDL w ścianie tętnicy, jak i prędkość filtracji przez ścianę są zgodne

z wynikami eksperymentów, można stwierdzić, że stworzony model transportu lipoprotein wraz z wykorzystywanymi w nim parametrami przepływu poprawnie oddaje proces przenikania makromolekuł do ściany tętnicy.

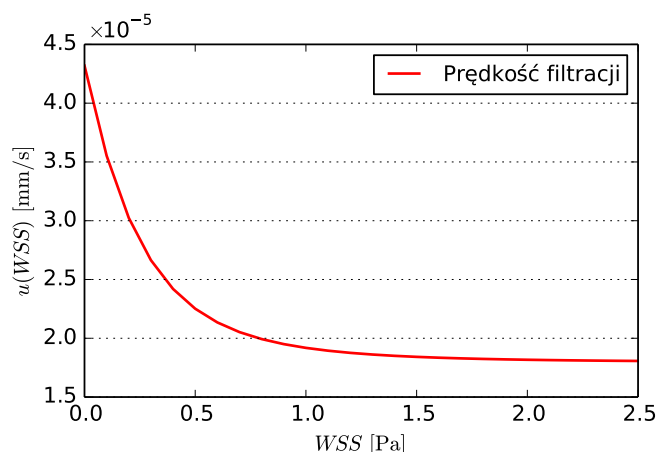
### 4.3 Wpływ niskiego naprężenia ścinającego na transport LDL

Wpływ niskiego ściennego naprężenia ścinającego na stężenie LDL jest bardzo interesującym zagadnieniem ze względu na silny związek między niskim WSS, a powstawaniem złogów miażdżycowych. W proponowanym modelu niskie ścienne naprężenie ścinające powoduje wzrost ilości nieszczelnych połączeń między komórkami śródbłónki. Wiąże się to ze zmianą parametrów transportu tej warstwy. Zależności współczynnika dyfuzji, przepuszczalności, współczynnika odbicia filtracyjnego oraz frakcji nieszczelnych połączeń występujących w śródbłónce od naprężenia ścinającego pokazane są na rysunku 4.3. Zmiana parametrów śródbłónki wpływa na zmianę całkowitego oporu ściany naczynia, a więc również pośrednio na zmianę prędkości filtracji osocza przez ścianę tętnicy. Zależność prędkości filtracji od naprężenia ścinającego pokazana jest na wykresie 4.4.



Rysunek 4.3: Zależność parametrów śródbłónki od naprężenia ścinającego: (a) współczynnik dyfuzji, (b) przepuszczalność, (c) współczynnik odbicia filtracyjnego, (d) frakcja nieszczelnych połączeń.

W warunkach fizjologicznych śródbłónka jest główną barierą dla wnikania cząsteczek LDL do ściany tętnicy. Może się zdarzyć jednak, że warunki hemody-



Rysunek 4.4: Zależność prędkości filtracji osocza przez ścianę naczyń od naprężenia ścinającego.

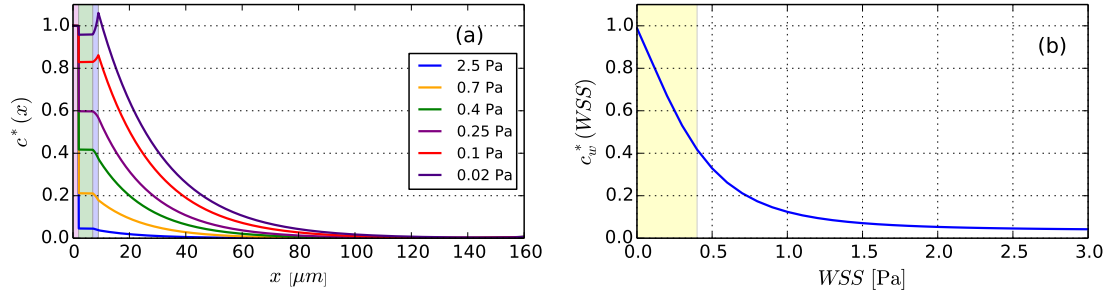
dynamiczne spowodują znaczny wzrost przepuszczalności tej warstwy. Wówczas to błona sprężysta wewnętrzna, czyli IEL staje się główną barierą dla LDL. Dzieje się tak ponieważ, podobnie jak śródbłonek, warstwa ta jest dużo mniej przepuszczalna dla LDL, niż sąsiadujące z nią intima i media. W takich warunkach możliwa staje się akumulacja makromolekuł w błonie wewnętrznej. Proces taki ma miejsce w przypadku niskiego ściennego naprężenia ścinającego.

Na rysunku 4.5(a) pokazane zostały profile stężenia LDL w osoczu dla różnych wartości naprężenia ścinającego. Można zauważyć, że wraz ze spadkiem naprężenia ścinającego stężenie LDL w wewnętrznej części ściany naczyń krwionośnego znacznie wzrasta. Dla skrajnie niskiego naprężenia ścinającego, którego wartość spada poniżej 0.02 Pa, stężenie LDL w błonie wewnętrznej osiąga wartość równą stężeniu LDL we krwi. Jest to 20-krotny wzrost w stosunku do stężenia obserwowanego w przypadku fizjologicznie wysokiego naprężenia ścinającego.

Zależność stężenia LDL w intymie od naprężenia ścinającego pokazana jest na rysunku 4.5(b). Dla naprężenia ścinającego w przedziale  $\tau_w \in (0, 0.4)$ , które uznawane jest przez kardiologów za aterogenne [57, 58], widoczny jest wyraźny liniowy wzrost stężenia LDL w błonie wewnętrznej. To wyraźnie widoczne w modelowaniu gromadzenie się lipoprotein LDL w intymie jest zgodne z umiejscowieniem patologicznych zmian miażdżycowych. Należy podkreślić, że uchwycona w proponowanym modelu akumulacja lipoprotein w błonie wewnętrznej nie była dotąd opisana w literaturze.

Niestety dla niskiego naprężenia ścinającego nie są znane profile stężenia LDL wyznaczone doświadczalnie. Nie pozwala to na dokładną weryfikację zaproponowanego w modelu oddziaływania niskiego ściennego naprężenia ścinającego na

transport lipoprotein w ścianie tętnicy.



Rysunek 4.5: (a) Profile względnego stężenia LDL  $c^*$  w ścianie naczynia krwionośnego dla różnych wartości naprężenia ścinającego. Ciśnienie transmuralne we wszystkich symulacjach wynosiło 70 mmHg. Poszczególne warstwy ściany naczynia oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) Zależność stężenia LDL w błonie wewnętrznej od naprężenia ścinającego WSS. Na żółto oznaczony został zakres wartości ściennego naprężenia ścinającego, które uznawane są przez kardiologów za aterogenne [57, 58].

## 4.4 Wpływ nadciśnienia na transport LDL

Przypadek podwyższonego ciśnienia krwi rozważany był dla dwóch wartości ciśnienia transmuralnego: 160 mmHg i 120 mmHg. Wartości te zostały wybrane przede wszystkim dlatego, że dla tych wartości w literaturze przedstawione zostały wyniki eksperymentalne otrzymane przez Meyera [8] oraz przez Curmiego [10].

Nie bez znaczenia jest również fakt, że wartości te reprezentują dwa różne poziomy nadciśnienia zarówno w klasyfikacji JNC-7 zaproponowanej przez amerykański komitet *Joint National Committee* z 2003 roku [207], jak i w klasyfikacji wprowadzonej przez Światową Organizację Zdrowia [208]. Omawiane ciśnienia transmuralne o wartości 160 mmHg i 120 mmHg to według tych klasyfikacji odpowiednio silne (ang. *grade 3 hypertension*) i średnie (ang. *grade 2 hypertension*) nadciśnienie.

### 4.4.1 Stężenie LDL dla silnego nadciśnienia

Przypadek, w którym ciśnienie transmuralne wynosi 160 mmHg to stan silnego nadciśnienia. Stan taki sam w sobie, niezależnie od innych czynników, jest związany z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej [209]. Wynika z tego, że dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg efekty wywołane zwiększonym

ciśnieniem krwi w tętnicach znacząco wpływają na proces transport lipoprotein LDL.

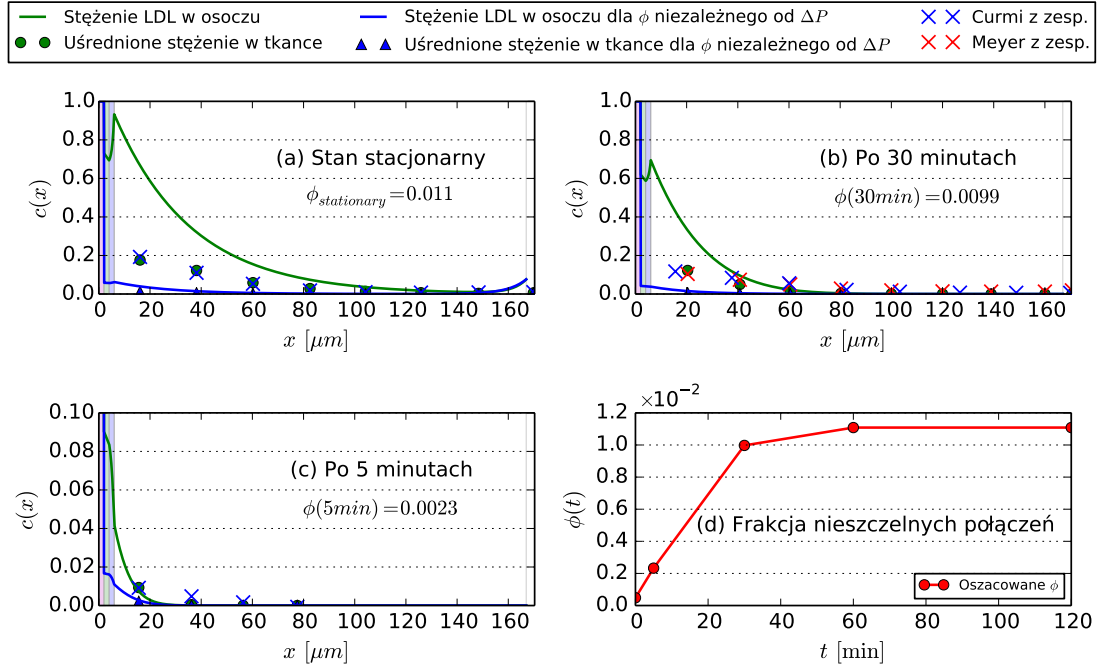
Dla tej wartości ciśnienia transmuralnego dostępne są wyniki dwóch niezależnych eksperymentów przeprowadzonych przez Meyera [8] oraz przez Curmiego [10]. Procedura doświadczalna w eksperymencie Meyera była taka sama dla wszystkich rozważanych przez niego wartości ciśnienia transmuralnego. Podobnie więc jak dla warunków fizjologicznych, przedstawił on profil stężenia lipoprotein w ścianie tętnicy po 30 minutach inkubacji w roztworze znaczonego LDL. Doświadczenie przeprowadzone przez Curmiego było bardziej rozbudowane. Badał on bowiem profile stężenia LDL uzyskane dla różnych czasów inkubacji. W jego eksperymencie rozważane były czasy inkubacji wynoszące 5 minut, 30 minut, 1 godzinę i 2 godziny.

Tak szeroki zakresem informacji o stężeniu LDL w warunkach silnego nadciśnienia pozwala na szczegółową analizę efektów wywołanych podwyższonym ciśnieniem transmuralnym wraz z dyskusją konieczności ich uwzględniania w modelowaniu. Główny nacisk został położony na zależną od ciśnienia frakcję nieszczelnych połączeń w warstwie śródbłonna.

Aby przekonać się o konieczności uwzględnienia tego efektu, i aby mieć punkt odniesienia do dalszej dyskusji, w pierwszej kolejności przeprowadzone zostały symulacje transportu LDL w obecności nadciśnienia bez zmiany ilości nieszczelnych połączeń, traktując  $\phi$  jako niezależne od ciśnienia transmuralnego. Wyniki tych symulacji zaznaczone są na rysunku 4.6 na niebiesko. Można zauważyć, że przy uwzględnieniu jedynie zwiększonej filtracji i kompresji błony wewnętrznej stężenie LDL przewidziane w modelowaniu jest istotnie niższe od wartości obserwowanych eksperymentalnie.

Otrzymane wyniki bardzo wyraźnie wskazują na konieczność uzupełnienia modelu o dodatkowy efekt związany z nadciśnieniem. Bazując na doświadczeniach, w których obserwowano wzrost ilości nieszczelnych połączeń między komórkami śródbłonna, w proponowanym modelu frakcja nieszczelnych połączeń została uzależniona od ciśnienia transmuralnego. Jednak mimo, że we wcześniejszych pracach [15] pojawiają się sugestie, że frakcja nieszczelnych połączeń  $\phi$  może zależeć od ciśnienia, nie są dostępne ilościowe informacje o tej zależności. W rozprawie tej wartość ta została oszacowana na podstawie porównania wyników numerycznych z eksperymentalnymi profilami stężenia LDL.

Ciekawą obserwacją jest fakt, że różnica między wynikami modelowania, a stężeniem wyznaczonym eksperymentalnie zależy od czasu oddziaływania nadciśnienia na ścianę tętnicy. Dla symulacji przeprowadzonych z pięciominutową inkubacją ta rozbieżność jest mniejsza, niż w przypadku trzydziestominutowej inkubacji i dla stanu stacjonarnego. Potwierdza to wcześniejsze wnioski, że parametry transportu ściany naczyń zależą od czasu narażania ośrodka na działanie nadciśnienia.



Rysunek 4.6: Profil względnego stężenia lipoprotein LDL w ścianie naczynia krwionośnego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg: (a) stan stacjonarny, (b) po 30 minutach inkubacji, (c) po 5 minutach inkubacji. Stężenie w osoczu z frakcją nieszczelnych połączeń zależną zarówno od ciśnienia, jak i od czasu zaznaczone jest przez (—), a stężenie uśrednione w plastrach z  $\phi$  zależnym od czasu i ciśnienia zaznaczone jest przez (●). Dla frakcji nieszczelnych połączeń niezależnej od czasu i ciśnienia stężenie w osoczu oraz stężenie uśrednione w plastrach zaznaczone są odpowiednio jako (—) i (▲). Wyniki zostały zestawione z wynikami doświadczeń przeprowadzonych przez Meyera [8] (×) oraz przez Curmiego [10] (×). Poszczególne warstwy naczynia na wykresach (a-c) zaznaczone zostały kolorami: karminowy to śródbłonek, zielony to intima, niebieski to IEL, a biały to media. (d) Zależność frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$  od czasu narażenia ściany naczynia na wysokie ciśnienie (—).

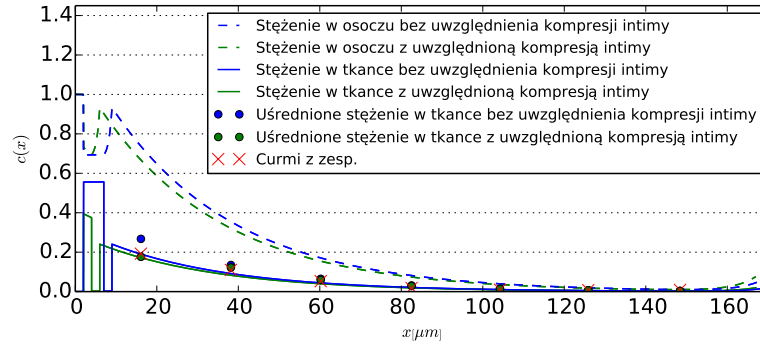
Do modelu została wprowadzona więc dodatkowa zależność frakcji nieszczelnych połączeń od czasu inkubacji ściany w warunkach nadciśnienia.

Niestety problematyczny jest brak jakichkolwiek danych o charakterze zależności  $\phi(t)$  dla ustalonej wartości ciśnienia transmuralnego. Dlatego do wyznaczenia stacjonarnej wartości  $\phi$  oraz zależności frakcji nieszczelnych połączeń od czasu działania nadciśnienia, zastosowana została procedura iteracyjna. W celu utrzymania prostoty modelu założone zostało, że funkcja  $\phi(t)$  jest kawałkami liniowa w przedziałach czasowych  $(t_j, t_{j+1})$ . Wartości  $t_j \in \{0 \text{ min}, 5 \text{ min}, 30 \text{ min}, 60 \text{ min}, 120 \text{ min}\}$  to czasy inkubacji ściany naczynia w roztworze znaczonego LDL w eksperymentach. Dla czasu inkubacji wynoszącego 0 przyjęta została fizjologiczna wartość  $\phi(0 \text{ min}) = 5 \times 10^{-4}$ , która odpowiada normalnemu ciśnieniu i naprężeniu ścinającemu. Ponadto, doświadczenia przeprowadzone przez Curmiego [10] pokazały, że po godzinie inkubacji układ znajduje się już w stanie równowagi. W modelu założono więc, że  $\phi(60 \text{ min}) = \phi(120 \text{ min}) = \phi_{stationary}$ . Wartości  $\phi(5 \text{ min})$ ,  $\phi(30 \text{ min})$  i  $\phi_{stationary}$  zostały dobrane kolejno tak, by różnica między numerycznie wyznaczonymi profilami stężenia, a danymi eksperymentalnymi dla tych czasów inkubacji była jak najmniejsza.

W pierwszym kroku, z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów znaleziona została frakcja nieszczelnych połączeń dla stanu stacjonarnego. Szukana wartość  $\phi_{stationary}$  to frakcja nieszczelnych połączeń, dla której po rozwiązaniu stacjonarnego równania transportu suma kwadratów błędów była minimalna. Pozostałe dwie wartości,  $\phi(5 \text{ min})$  i  $\phi(30 \text{ min})$ , wyznaczone zostały przez rozwiązanie niestacjonarnego równania transportu z zależnymi od czasu współczynnikami. W pierwszym kroku równanie to rozwiązywane było w przedziale  $t \in (0 \text{ min}, 5 \text{ min})$ . Uzyskane wyniki były analizowane pod kątem odchyłeń od wyników doświadczalnych otrzymanych po pięciominutowej inkubacji. W kolejnych symulacjach poprzez modyfikację wartości  $\phi(5 \text{ min})$  zmieniana była liniowa zależność frakcji nieszczelnych połączeń od czasu. Poszukiwana była optymalna wartość  $\phi(5 \text{ min})$ , dla której wyznaczana suma kwadratów odchyłeń była minimalna.

Znając zależność frakcji nieszczelnych połączeń od czasu w pierwszych pięciu minutach inkubacji możliwe jest wyznaczenie tej zależności dla kolejnego przedziału czasowego, czyli między piątą, a trzydziestą minutą doświadczenia. Liniowa zależność  $\phi(t)$  w tym przedziale jednoznacznie określona jest przez wielkość  $\phi(30 \text{ min})$ , czyli frakcję nieszczelnych połączeń w trzydziestej minucie inkubacji. Wielkość ta jednocześnie definiuje zależność frakcji nieszczelnych połączeń w ostatnim brakującym przedziale czasowym, czyli między trzydziestą, a sześćdziesiątą minutą eksperymentu. Zaproponowana procedura iteracyjna doprowadziła do wyznaczenia ostatecznej czasowej zależności  $\phi(t)$ , która pokazana jest na rysunku 4.6(d).

Wyznaczone numerycznie profile stężenia z frakcją nieszczelnych połączeń zależną od ciśnienia transmuralnego i od czasu, zestawione z dostępnymi wynikami



Rysunek 4.7: Profile stężenia lipoprotein LDL w ścianie naczynia krwionośnego wyznaczone dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg z uwzględnieniem kompresji błony środkowej (uśrednione stężenie w tkance (●), stężenie w osoczu (—) i stężenie w tkance (—)) oraz bez uwzględnienia tego efektu (uśrednione stężenie w tkance (●), stężenie w osoczu (—) i stężenie w tkance (—)). Wyniki zestawione są z wynikami eksperymentu przeprowadzonego przez Curmiego [10] (×).

doświadczeń, pokazane są na wykresach 4.6(a-c). Bardzo dobra zgodność otrzymanych wyników z eksperymentem wskazuje na poprawność prezentowanego podejścia.

Dodatkowym potwierdzeniem słuszności zaproponowanego modelu jest analiza czasu, po którym układ osiąga stan równowagi. Bez uwzględnienia zależności frakcji nieszczelnych połączeń od czasu stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 30 minutach, czyli dwukrotnie szybciej, niż obserwowano w eksperymencie. Gdy natomiast w modelu uwzględniony zostanie wzrost frakcji nieszczelnych połączeń między komórkami śródbłoka stan równowagi osiągany zostaje po upływie 1 godziny, podobnie jak w eksperymentach. Można na tej podstawie wnioskować, że zmiany struktury tkanek znacząco wydłużają czas stabilizacji stężenia LDL w ścianie naczynia krwionośnego.

W odróżnieniu od istotnego wpływu zmiany parametrów śródbłoka na stężenie LDL w ścianie naczynia, rola kompresji błony wewnętrznej nie jest tak znacząca. Na rysunku 4.7 pokazane zostały wyniki symulacji z włączoną i wyłączoną redukcją rozmiaru intymy. Jak można zauważyć, kompresja nie powoduje istotnej zmiany poziomu względnego stężenia LDL w osoczu ( $c^*$ ) w poszczególnych warstwach ścian tętnicy.

Zmniejszenie grubości błony wewnętrznej wpływa natomiast na stężenie uśrednione w całej objętości tkanki porowatej  $\langle c^* \rangle_T$  oraz na średnie stężenie w pierwszym plasterku tkanki  $\langle c^* \rangle_{20}$ . Zmiana ta wynika głównie ze zmniejszenia porowatości



błony wewnętrznej na skutek zwiększonego upakowania tworzących ją włókien. W rezultacie zmniejszeniu ulega przestrzeń dostępna dla unoszonych w osoczu cząsteczek LDL. Spada więc stężenie LDL w tkance tej warstwy. Ponadto zmianie uległ wkład poszczególnych warstw do pierwszego plasterka tkanki.

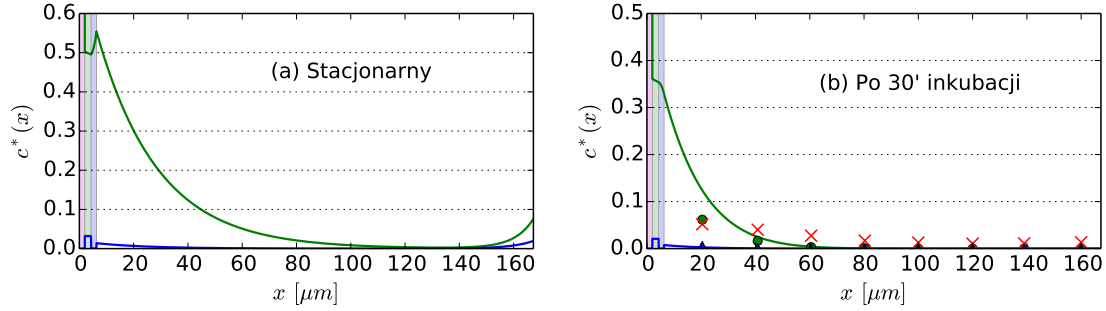
Połączenie obu efektów wpływa na widoczne obniżenie stężenia  $\langle c^* \rangle_{20}$  w pierwszym punkcie. Uwzględnienie w modelowaniu wywołanego nadciśnieniem zmniejszenia grubości błony wewnętrznej powoduje, że uzyskany profil stężenia  $\langle c^* \rangle_{20}$  ma bardziej płaski charakter, niż analogiczny profil dla ciśnienia 70 mmHg lub otrzymany bez zmiany grubości błony wewnętrznej. Podobny efekt można zaobserwować dla wyników eksperymentalnych. Jak widać na wykresie, zaniedbanie efektu zmniejszenia grubości błony wewnętrznej powoduje widoczny spadek zgodności otrzymanych wyników z danymi doświadczalnymi.

#### 4.4.2 Stężenie LDL dla średniego nadciśnienia

Ciśnienie transmuralne na poziomie 120 mmHg to stan średniego nadciśnienia. Schorzenie to dotyka znaczną część pacjentów zmagających się z miażdżycą. Opracowanie efektywnego i wiarygodnego modelowania transportu LDL dla tej wartości ciśnienia transmuralnego jest więc istotne dla wykorzystania tej metody w zastosowaniach klinicznych. Niestety dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 120 mmHg, podobnie jak dla warunków fizjologicznych, dostępne są jedynie wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez Meyera [8], w którym czas inkubacji wynosił 30 minut.

Aby potwierdzić konieczność uwzględnienia w modelowaniu frakcji nieszczelnych połączeń zależnej od ciśnienia, ponownie w pierwszym kroku wykonane zostały obliczenia, w których frakcja nieszczelnych połączeń nie zależała od ciśnienia transmuralnego. Podobnie jak dla przypadku silnego nadciśnienia ( $\Delta P = 160$  mmHg), symulacja taka nie była w stanie odtworzyć wyników doświadczenia. Wyniki te zaznaczone są kolorem niebieskim na rysunku 4.8.

Dostępne dane doświadczalne nie pozwalają na otrzymanie dokładnej zależności  $\phi(t)$  dla omawianego poziomu ciśnienia transmuralnego. Ze względu na brak informacji o profilu stężenia LDL w innych momentach czasu, niż po 30 minutach inkubacji, założono, że jakościowa zależność frakcji nieszczelnych połączeń od czasu inkubacji jest taka sama, jak dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg. Ponadto wiadomo, że w momencie rozpoczęcia eksperymentu frakcja nieszczelnych połączeń odpowiadała warunkom fizjologicznym, czyli  $\phi(t = 0 \text{ min}) = 5 \times 10^{-4}$ . Przy tym założeniu informacja o profilu względnego stężenia LDL w ścianie tętnicy w trzydziestej minucie eksperymentu pozwala przeskalować wyznaczoną dla ciśnienia 160 mmHg funkcję  $\phi(t)$ . Czynniki skalujące zostały dopasowane metodą najmniejszych kwadratów. Wyznaczona tą metodą zależność frakcji nieszczelnych połączeń od czasu dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 120 mmHg pokazana



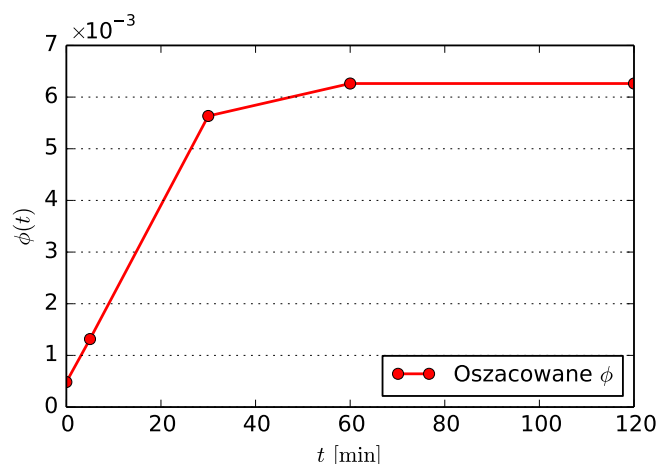
Rysunek 4.8: Profile względnego stężenia LDL w ścianie tętnicy dla ciśnienia wynoszącego 120 mmHg: (a) stan stacjonarny oraz (b) stan po 30 minutach inkubacji. Stężenie LDL w osoczu i uśrednione stężenie w tkance wyznaczone z frakcją nieszczelnych połączeń zależną od czasu (— ●) oraz bez tej zależności (— ▲) zestawione zostały z wynikami doświadczenia przeprowadzonego przez Meyera [8] (×). Poszczególne warstwy naczynia zaznaczone zostały kolorami: karmazynowy to śródbłonek, zielony to intima, niebieski to IEL, a biały to media.

jest na rysunku 4.9.

Profile stężenia LDL w ścianie tętnicy dla omawianych warunków, z uwzględnioną zależnością frakcji nieszczelnych połączeń od czasu i ciśnienia zaznaczone są na rysunku 4.8 na zielono. Na rysunku tym przedstawiony jest profil stacjonarny oraz profil otrzymany z ograniczonym do trzydziestu minut czasem wnikania lipoprotein do ściany tętnicy. Analizując te wyniki można zauważyć, że zgodność z eksperymentem dla ciśnienia 120 mmHg nie jest tak dobra, jak w przypadku 160 mmHg. Istotny jest jednak fakt, że rząd wielkości otrzymanych wyników został przewidywany prawidłowo. Nie można tego powiedzieć o wynikach symulacji z frakcją nieszczelnych połączeń niezależną od ciśnienia. Prawdopodobną przyczyną rozbieżności może być nieco inny charakter zależności  $\phi(t)$  dla dwóch omawianych wartości podwyższonego ciśnienia transmuralnego.

#### 4.4.3 Rola nadciśnienia - podsumowanie

Doświadczenia przeprowadzone przez Curmiego i przez Meyera wykazały, że nadciśnienie zarówno na silnym, jak i na średnim poziomie znacząco wpływa na profil stężenia lipoprotein LDL w ścianie tętnicy. Aby efekt ten był widoczny w modelowaniu musi zostać uwzględniony wywołany nadciśnieniem wzrost ilości nieszczelnych połączeń w śródbłonku. Jak pokazano na rysunku 4.10(b) przy braku uwzględnienia tej zależności efekt oddziaływania ciśnienia na stężenie LDL w ścianie tętnicy jest niewielki. Stężenie LDL w tym przypadku odbiega od zmierzonego



Rysunek 4.9: Zależność frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$  od czasu narażenia ściany naczyń na średnie nadciśnienie (120 mmHg) (-).

eksperymentalnie o rząd wielkości.

Uwzględnienie w modelowaniu wzrostu ilości nieszczelnych połączeń w śródbłonku jest kluczowe dla otrzymania prawidłowych wyników. Wyniki takie pokazane są na rysunku 4.10(a). Wyznaczone podczas procedury minimalizacji błędu frakcje nieszczelnych połączeń dla stanu stacjonarnego odpowiadające poszczególnym wartościom ciśnienia transmuralnego przedstawione zostały w tabeli 4.1. Można zauważyć, że dopasowane współczynniki są wprost proporcjonalne do ciśnienia.

Ciśnienie $\Delta P$	Frakcja nieszczelnych połączeń $\phi$
70 mmHg	$5 \times 10^{-4}$
120 mmHg	$6.2 \times 10^{-3}$
160 mmHg	$1.1 \times 10^{-2}$

Tabela 4.1: Dopasowane wartości stacjonarnej frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$  dla różnych wartości ciśnienia transmuralnego.

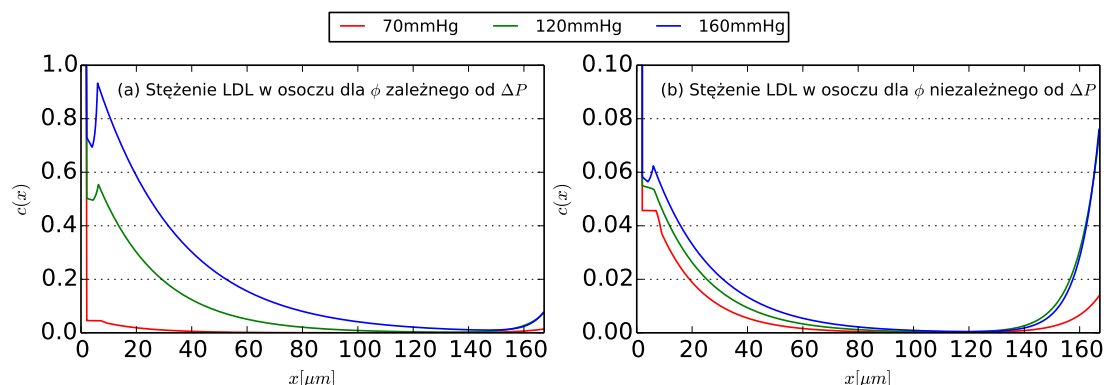
Mechaniczna kompresja błony wewnętrznej oraz wzrost ilości nieszczelnych połączeń wpływają na zmianę parametrów transportu. Zmodyfikowane parametry śródbłonka oraz błony wewnętrznej dla ciśnienia wynoszącego 120 mmHg oraz 160 mmHg przedstawione są odpowiednio w tabeli 4.2 oraz 4.3.

Parametr	Śródbłonek	Intima
Grubość $L, \mu\text{m}$	2.0	2.3
Współczynnik dyfuzji $D^{eff}, \text{mm}^2/\text{s}$	$5.82 \times 10^{-11}$	$1.08 \times 10^{-6}$
Współczynnik odbicia $\sigma$	0.9064	0.9789
Przepuszczalność $K, \text{mm}^2$	$4.7 \times 10^{-15}$	$9.91 \times 10^{-12}$
Porowatość $\varepsilon$	$5.243 \times 10^{-4}$	0.5862

Tabela 4.2: Zestawienie zależnych od ciśnienia parametrów transportu LDL dla śródbłonka i błony wewnętrznej dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 120 mmHg. Naprężenie ścinające odpowiada fizjologicznej wartości 2.5 Pa.

Parametr	Śródbłonek	Intima
Grubość $L, \mu\text{m}$	2.0	2.0
Współczynnik dyfuzji $D^{eff}, \text{mm}^2/\text{s}$	$1.03 \times 10^{-10}$	$8.263 \times 10^{-7}$
Współczynnik odbicia $\sigma$	0.8688	0.9876
Przepuszczalność $K, \text{mm}^2$	$5.95 \times 10^{-15}$	$7.72 \times 10^{-12}$
Porowatość $\varepsilon$	$5.399 \times 10^{-4}$	0.5401

Tabela 4.3: Zestawienie zależnych od ciśnienia parametrów transportu LDL dla śródbłonka i błony wewnętrznej dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg. Naprężenie ścinające odpowiada fizjologicznej wartości 2.5 Pa.



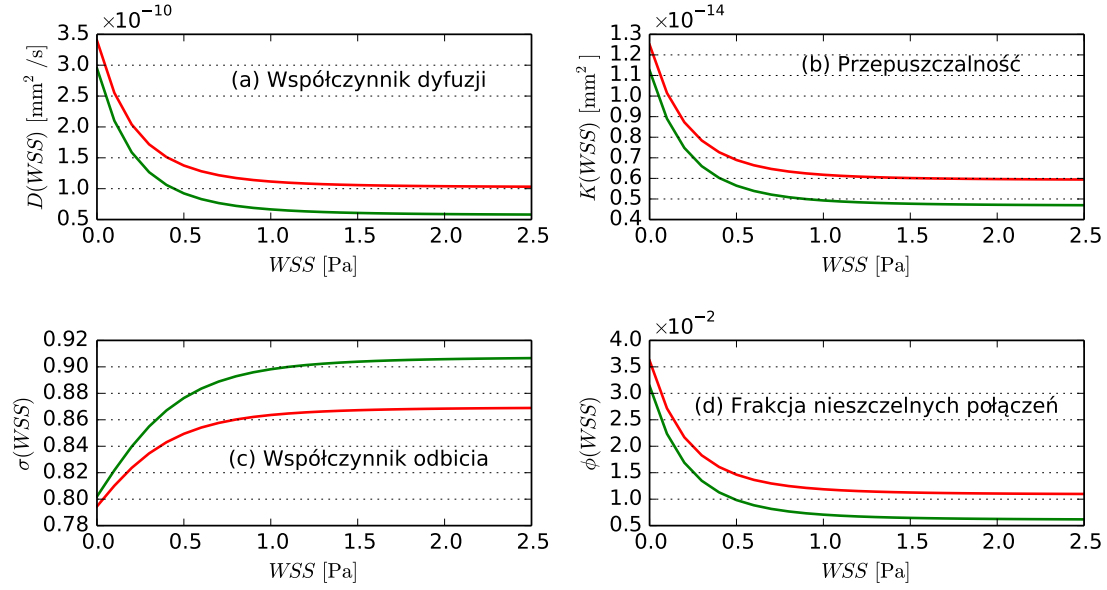
Rysunek 4.10: Profile stężenia lipoprotein LDL w ścianie naczynia krwionośnego w stanie stacjonarnym dla różnych wartości ciśnienia transmuralnego:  $\Delta P = 70 \text{ mmHg}$  (—),  $\Delta P = 120 \text{ mmHg}$  (—) oraz  $\Delta P = 160 \text{ mmHg}$  (—): (a) z uwzględnieniem zależności ilości nieszczelnych połączeń od ciśnienia oraz (b) bez uwzględnienia tej zależności.

#### 4.5 Wpływ nadciśnienia na akumulację lipoprotein LDL związaną z niskim naprężeniu ścinającym

Podwyższone ciśnienie krwi jest czynnikiem ryzyka, które w jednakowym stopniu dotyczy całego drzewa naczyń krwionośnych. Jednak zmiany miażdżycowe pojawiają się głównie w miejscach, gdzie występuje niskie ścienne naprężenie ścinające. Z tego względu istotne wydaje się przeprowadzenie symulacji transportu LDL w ścianie tętnicy, która narażona jest jednocześnie na niskie naprężenie ścinające i na nadciśnienie. W takim przypadku wzrasta ilość nieszczelnych połączeń międzykomórkowych w śródbłonku. Parametry tej warstwy są więc modyfikowane jednocześnie przez nadciśnienie oraz przez niskie ścienne naprężenie ścinające. Zależności parametrów śródbłonka od WSS dla dwóch omawianych poziomów nadciśnienia, dla których ciśnienie transmuralne wynosi 120 mmHg oraz 160 mmHg pokazane są na rysunku 4.11.

Podobnie, jak dla fizjologicznej wartości ciśnienia transmuralnego, w tym przypadku również badana była zależność procesu akumulacji cząsteczek LDL w ścianie tętnicy od naprężenia ścinającego. Na rysunkach 4.12(a) oraz 4.13(a) pokazane zostały profile stężenia LDL wewnątrz ściany naczynia krwionośnego dla szerokiego zakresu naprężeń ścinających dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego odpowiednio 160 mmHg i 120 mmHg.

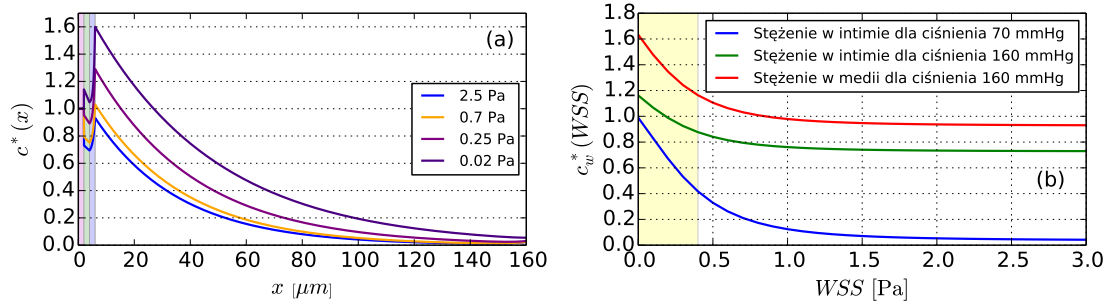
Można zauważyć, że podobnie jak dla ciśnienia fizjologicznego, wraz ze spadkiem ściennego naprężenia ścinającego w obu przypadkach wzrasta stężenie LDL



Rysunek 4.11: Zależność parametrów śródbłónka od naprężenia ścinającego dla nadciśnienia: (a) współczynnik dyfuzji, (b) przepuszczalność, (c) współczynnik odbicia filtracyjnego, (d) frakcja nieszczelnych połączeń. Na zielono (–) zaznaczone zostały zależności dla ciśnienia  $\Delta P = 120$  mmHg, a na czerwono (–) dla  $\Delta P = 160$  mmHg.

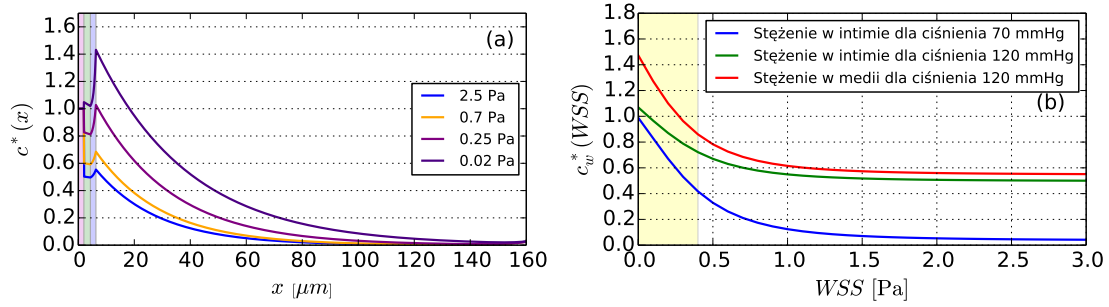
w ścianie naczynia krwionośnego. Jednak gdy dodatkowo występuje nadciśnienie, wzrost ten w większym stopniu dotyczy wewnętrznej części błony środkowej niż błony wewnętrznej. To w błonie środkowej stężenie LDL osiąga bowiem maksymalną wartość. Sytuacja taka ma miejsce zarówno dla średniego, jak i dla silnego nadciśnienia. W przypadku fizjologicznej wartości ciśnienia transmuralnego efekt taki zachodzi jedynie dla bardzo małych wartości WSS.

Na rysunkach 4.12(b) i 4.13(b) przedstawione zostały zależności stężenia LDL w błonie środkowej oraz w błonie wewnętrznej od naprężenia ścinającego działającego na ściankę tętnicy. Zależności te zostały porównane z analogiczną relacją stężenia LDL w błonie wewnętrznej dla warunków fizjologicznych. Charakterystyczny jest fakt, że profile stężenia LDL dla obu poziomów nadciśnienia mają podobny charakter i w niewielkim stopniu różnią się między sobą. Oba przypadki natomiast znacząco odbiegają od wyników przewidzianych dla warunków fizjologicznych. Zarówno dla małych, jak i dużych wartości ściennego naprężenia ścinającego znacząco wzrasta stężenie LDL w ścianie tętnicy. Gdy ściana naczynia krwionośnego narażona jest na działanie nadciśnienia, nawet dla wysokich wartości WSS stężenie LDL w ścianie osiąga bardzo wysoki poziom, odpowiadający niskiemu naprężeniu ścinającemu w warunkach fizjologicznych.



Rysunek 4.12: (a) Profile stężenia LDL w ścianie naczyńia krwionośnego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg i różnych wartości naprężenia ścinającego. Poszczególne warstwy ściany naczyńia oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) Zależność stężenia LDL w intymie (–) oraz w medii (–) od ściennego naprężenia ścinającego WSS. Ciśnienie transmuralne wynosiło 160 mmHg. Dla porównania przedstawiona została zależność stężenia LDL w intymie od WSS dla ciśnienia wynoszącego 70 mmHg (–). Na żółto oznaczony został zakres ściennego naprężenia ścinającego, które jest uznawane przez kardiologów za aterogenne [57, 58].

Podsumowując można więc powiedzieć, że nadciśnienie w znaczący sposób wpływa na proces akumulacji lipoprotein LDL w ścianie tętnicy, który związany jest z niskim naprężeniem ścinającym. Podwyższone ciśnienie krwi nie tylko wzmacnia proces gromadzenia się lipoprotein LDL w intymie, ale także powoduje zwiększoną akumulację makromolekuł w błonie środkowej. Proces ten może być wyjaśnieniem zjawiska występowania bardziej stabilnych złogów miażdżycowych u osób z nadciśnieniem. Stabilne blaszki miażdżycowe charakteryzuje obecność grubszej warstwy włóknistej między blaszką, a śródbłonką. Ta włóknista warstwa składa się między innymi z komórek mięśniowych pochodzących z błony środkowej [210]. Przyczyną powstawania grubszej warstwy włóknistej może być umiejscowienie jądra blaszki miażdżycowej w błonie środkowej. Efekt ten występuje szczególnie u kobiet. W tej grupie miażdżycy często ma swój początek w momencie, gdy dana osoba już choruje na nadciśnienie. U mężczyzn częściej procesy akumulacyjne zaczynają się przed wystąpieniem nadciśnienia. Należy jednak podkreślić, że jest to jedynie hipoteza, która wymaga potwierdzenia klinicznego lub eksperymentalnego.



Rysunek 4.13: (a) Profile stężenia LDL w ścianie naczyń krwionośnych dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 120 mmHg i różnych wartości naprężenia ścinającego. Poszczególne warstwy ściany naczyń oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) Zależność stężenia LDL w intymie (—) oraz w medii (—) od ściennego naprężenia ścinającego WSS. Ciśnienie transmuralne wynosiło 120 mmHg. Dla porównania przedstawiona została zależność stężenia LDL w intymie od WSS dla ciśnienia wynoszącego 70 mmHg (—). Na żółto oznaczony został zakres ściennego naprężenia ścinającego, które jest uznawane przez kardiologów za aterogenne [57, 58].

## 4.6 Porównanie z modelami referencyjnymi

Porównanie wyników przewidzianych przez opracowany model ze znanymi z literatury wynikami modeli referencyjnymi ma na celu zweryfikowanie procedury obliczeniowej i dokonanych w modelu uproszczeń i modyfikacji. Ponadto przeprowadzenie dla tych modeli analogicznych rozważań, jak dla proponowanego modelu pozwoli określić wpływ różnic między tymi modelami na otrzymywane wyniki.

Pierwszym modelem referencyjnym jest czterowarstwowy model zaproponowany przez Chunga i Vafaiego w [170]. Jest to dwuwymiarowy model, w którym błona sprężysta wewnętrzna jest znacznie mniej przepuszczalna dla LDL, niż w proponowanym podejściu. W zamyśle autorów model ten był przeznaczony do modelowania tętnic człowieka. Błona wewnętrzna ma więc grubość 10  $\mu m$ . Ponadto model ten był wykorzystywany do modelowania transportu LDL w warunkach fizjologicznych. Gdy był on stosowany do badania ściany naczyń narażonej na działanie nadciśnienia modyfikowana była jedynie prędkość filtracji osocza przez ten ośrodek. Porównanie wyników modelowania z parametrami pochodzącymi z pracy Chunga i Vafaiego [170] z oryginalnymi wynikami pochodzącymi z tej pracy pozwoli określić, czy uproszczenie modelu do jednego wymiaru było uzasadnione.

Drugim modelem, do którego porównywane będą wyniki symulacji numerycz-



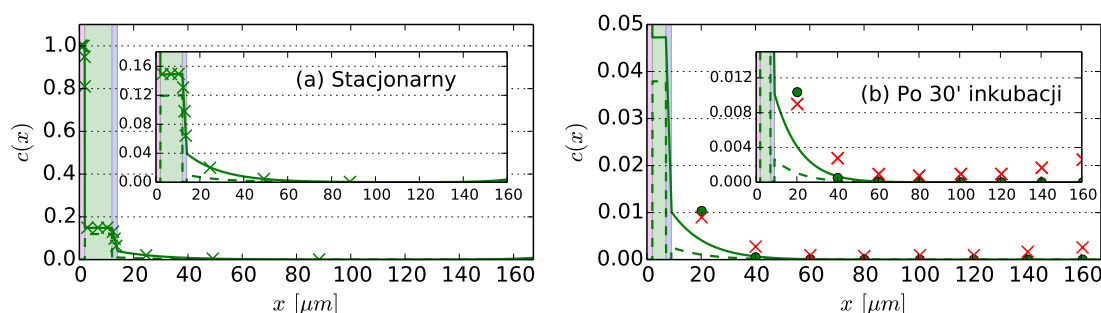
nych jest model jednowarstwowy zaproponowany przez Olgaca w [12]. Opis ten został stworzony do symulowania procesu transportu lipoprotein LDL w warunkach fizjologicznego ciśnienia krwi. Model Olgaca umożliwia jednak obliczenia dla dowolnej wartości ściennego naprężenia ścinającego. W podejściu jednowarstwowym w strukturze ściany tętnicy wyróżniona jest jedynie jedna warstwa oporowa, która traktowana jest jako warunek brzegowy. Analiza porównawcza między podejściem jedno- i czterowarstwowym jest bardzo interesująca. Pozwoli ona bowiem określić wpływ warstwowej struktury ściany naczynia krwionośnego na zachodzące w niej procesy akumulacyjne. Ponadto porównanie proponowanego modelu z tym zaproponowanym przez Olgaca zweryfikuje, czy wykorzystana w proponowanym modelu metoda opisu membran, jako cienkich ośrodków porowatych daje porównywalne wyniki.

### Warunki fizjologiczne

W pierwszym kroku symulacje z wykorzystaniem modeli referencyjnych zostały przeprowadzone dla warunków fizjologicznych. Pierwszym omówionym modelem był model transportu LDL z parametrami pochodzącymi z pracy Chunga i Vafaiego [170] pokazane są na rysunku 4.14. Porównanie uzyskanych tą drogą wyników z profilami stężenia LDL zaprezentowanymi w [170] pozwala zweryfikować jednowymiarowe uproszczenie zastosowane w proponowanym modelu. Wynik tego porównania pokazany jest na rysunku 4.14(a). Analizując ten wykres można stwierdzić, że nie ma widocznej różnicy między wynikami otrzymanymi z modelowania dwuwymiarowego, a wynikami uproszczonego modelu jednowymiarowego. Pozwala to wnioskować, że uproszczenie to nie wpływa znacząco na otrzymane profile stężenia LDL w ścianie tętnicy.

Analogiczne porównanie z modelem dwuwarstwowym, który jest odpowiednikiem modelu jednowarstwowego zaproponowanego przez Olgaca pokazane jest na rysunku 4.15. W części (a) zestawione zostały profile względnego stężenia LDL w ścianie tętnicy. Można zauważyć, że uwzględnienie przestrzennych wymiarów śródbłónka powoduje nieznaczną różnicę między wynikami dla  $x < 75 \mu\text{m}$ . Zaistniała rozbieżność jest jednak niewielka. Poza profilem stężenia Olgac w swojej pracy zaprezentował zależność stężenia LDL na granicy śródbłónka i błony wewnętrznej od ściennego naprężenia ścinającego. Porównanie zależności uzyskanej w modelowaniu z przestrzennym śródbłónkiem z wynikami Olgaca zaprezentowanymi w [12] pokazane jest na rysunku 4.15(b). Jak widać, wyniki te są w bardzo dobrej zgodności. Modelowanie śródbłónka przez warstwę porowatą nie wpływa więc na przewidziane przez model procesy akumulacyjne zachodzące w ścianie tętnicy.

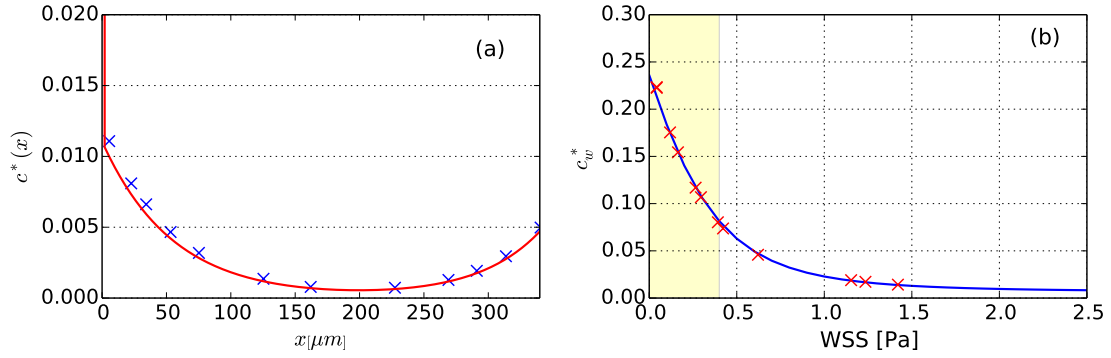
Drugim krokiem analizy modeli referencyjnych dla warunków fizjologicznych było porównanie przewidzianych przez te modele profili stężenia z ekspery-



Rysunek 4.14: Fizjologiczny profil względnego stężenia LDL w ścianie naczyńia krwionośnego przewidziany przez model oparty o parametry transportu pochodzące z pracy Chunga i Vafaiego [170]. Ciśnienie transmuralne wynosiło 70 mmHg. Na obu wykresach stężenie LDL w osoczu zaznaczone jest przez (—), stężenie w tkance przez (---), a stężenie uśrednione w plastrach tkanki przez (●). Na rysunku dodatkowo zaznaczone są poszczególne warstwy naczyńia krwionośnego: kolor karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (a) Stan stacjonarny wyznaczony dla ściany tętnicy wieńcowej, dla której grubość błony wewnętrznej wynosi  $10\text{ }\mu\text{m}$  zestawiony z wynikami modelowania z [170] (×). (b) Wyniki dla tętnicy piersiowej królika, dla której grubość błony wewnętrznej wynosi  $5\text{ }\mu\text{m}$ , po 30 minutach inkubacji w roztworze LDL zestawione z wynikami doświadczalnymi otrzymanymi przez Meyera [8] (×).

talnym wynikiem przedstawionym przez Meyera [8]. Procedura porównania była analogiczna do zastosowanej podczas weryfikacji proponowanego modelu. Oba modele musiały jednak zostać poddane pewnym modyfikacjom, tak by odnosiły się do ściany tętnicy piersiowej królika nowozelandzkiego. W przypadku modelu czterowarstwowego Chunga i Vafaiego ta modyfikacja polegała na zmianie grubości błony wewnętrznej z  $10\text{ }\mu\text{m}$  na  $5\text{ }\mu\text{m}$  oraz zmianie grubości błony środkowej z  $200\text{ }\mu\text{m}$  na  $161\text{ }\mu\text{m}$ . W modelu dwuwarstwowym zmiana grubości ściany tętnicy była bardziej znacząca. W podejściu zaproponowanym przez Olgaca całkowita grubość tętnicy wynosiła  $340\text{ }\mu\text{m}$ . Została ona zmniejszona do  $170\text{ }\mu\text{m}$ , gdyż tyle wynosi całkowita grubość tętnicy królika. Ponadto dla tego modelu zmieniona została również wartość naprężenia ścinającego, z  $1.75\text{ Pa}$  na  $2.5\text{ Pa}$ .

Porównanie wyników modelu czterowarstwowego z danymi doświadczalnymi pokazane jest na rysunku 4.14(b). Można zauważyć, że dla tego modelu zgodność z eksperymentem jest dużo gorsza, niż dla proponowanego modelu. Wynika to z obecności zbyt słabo przepuszczanej dla LDL błony sprężystej wewnętrznej. Makromolekuły unoszone przez osocze są wstrzymywane na tej warstwie i pozostają

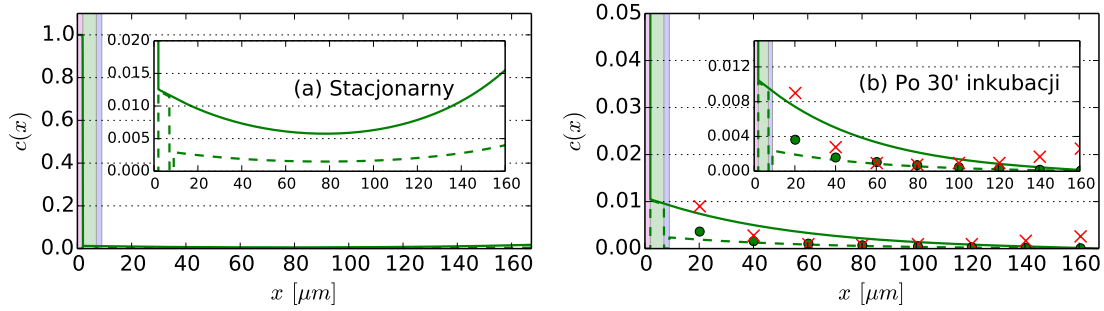


Rysunek 4.15: Porównanie wyników modelowania dwuwarstwowego, w którym śródbłonek traktowany jest jako ośrodek porowaty z modelem jednowarstwowym, w którym warstwa ta traktowana jest jako warunek brzegowy [12]. (a) Porównanie profilu względnego stężenia LDL otrzymanego w symulacji (–) z profilem zaprezentowanym w [12] (×). W symulacji ciśnienie transmuralne wynosiło 70 mmHg, a naprężenie ścinające WSS było równe 1.75 Pa. Warunki te odpowiadają parametrom przyjętym przez Olgaca. Na wykresie kolorem karmazynowym zaznaczona jest warstwa śródbłonna. (b) Zależność względnego stężenia LDL na granicy śródbłonna i błony wewnętrznej (–) od naprężenia ścinającego WSS dla ściany naczynia opisanej parametrami pochodzącymi z [12]. Wyniki symulacji zestawione zostały z zależnością otrzymaną przez z Olgaca (×). Na żółto oznaczony został zakres naprężenia ścinającego, które jest uznawane przez kardiologów za aterogenne [57, 58].

w błonie wewnętrznej. Powoduje to zwiększenie stężenia LDL w intymie i znacznie obniżenie tego stężenia w pozostałej części ściany tętnicy. Zwiększone gromadzenie LDL w intymie powoduje istotny wzrost ilości cząsteczek w pierwszym plasterku tkanki. Jednocześnie w pozostałych plasterkach ilość cząsteczek LDL jest bliska zeru. Nie zgadza się to z obserwacjami eksperymentalnymi. Wydaje się więc, że model z bardziej przepuszczalnym IEL lepiej oddaje rzeczywiste własności ściany tętnicy.

Dokładnie odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku modelu dwuwarstwowego. Dla tego modelu stan stacjonarny oraz stan po trzydziestominutowej inkubacji tętnicy płucnej królika pokazane są na rysunku 4.16. W tym przypadku nie są uwzględnione inne warstwy ściany naczynia poza śródbłonkiem. Brak drugiej warstwy oporowej skutkuje brakiem możliwości obserwacji procesów akumulacyjnych. Wynikają one bowiem bezpośrednio z warstwowej budowy ściany tętnicy.

Dla modelu dwuwarstwowego doprecyzowania wymaga procedura wyznaczania



Rysunek 4.16: Profile stężenia LDL w ścianie naczynia krwionośnego uzyskane w dwuwarstwowym modelu. Ciśnienie transmuralne wynosiło 70 mmHg, a ścienne naprężenie ścinające 2.5 Pa. Grubość ściany tętnicy zmieniona została na  $161 \mu\text{m}$ , aby układ reprezentował tętnicę piersiową królika nowozelandzkiego. Na obu wykresach stężenie LDL w osoczu zaznaczona jest przez (—), stężenie w tkance oznaczone jest przez (---), a stężenie uśrednione w plastrach tkanki oznaczone jest przez (●). Mimo, iż nie są one uwzględnione w modelu, w celach poglądowych na wykresach zaznaczone są poszczególne warstwy naczynia krwionośnego: kolor karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (a) Stan stacjonarny. (b) Wyniki po 30 minutach inkubacji w roztworze LDL zestawione z wynikami doświadczalnymi otrzymanymi przez Meyera [8] (x).

średniego stężenia w plasterkach tkanki. Wynikiem modelowania jest stężenie LDL w osoczu. Stężenie w tkance zależy od ilości przestrzeni dostępnej dla osocza. Niestety, w modelu dwuwarstwowym nie została podana uśredniona porowatość ściany tętnicy. Dlatego mimo, iż w modelu nie są rozróżniane poszczególne warstwy ściany tętnicy, w czasie przeliczania stężenia w osoczu na średnie stężenie w tkance warstwy te zostały uwzględnione. Podczas obliczania stężenia  $\langle c^* \rangle_T$  w danym punkcie wewnątrz ściany tętnicy, wykorzystywana była wartość porowatości warstwy naczynia, która w rzeczywistym układzie znajduje się w danym miejscu naczynia. Należy podkreślić, że nie jest to ingerencja w model, a jedynie metoda przeliczania wyników symulacji na wielkości mierzone eksperymentalnie.

Analiza wyników dla stanu stacjonarnego przedstawionych na rysunku 4.16(a) pokazuje, że stężenie LDL w intymie przewidziane przez model dwuwarstwowo jest dwukrotnie niższe od stężenia przewidzianego przez zaproponowany w tej pracy model czterowarstwowo. Porównanie z eksperymentem, pokazane na rysunku 4.16(b) sugeruje, że wartość ta jest niedoszacowana. Wyraźnie widoczny jest wpływ braku drugiej warstwy oporowej na stężenie LDL w pierwszym plasterku tkanki.

Model dwuwarstwowy przewiduje, że stężenie LDL w pierwszym plasterku jest niewiele większe niż w drugim. Dane eksperymentalne pokazują jednak coś zupełnie innego. Wyraźnie widać, że stężenie LDL w pierwszym plastrze tkanki jest znacznie większe, niż w dalszych fragmentach. Efekt ten nie może zostać odwzorowany przez model dwuwarstwowy.

Podsumowując należy podkreślić, że zarówno zbyt mała przepuszczalność błony sprężystej wewnętrznej, jak i pominięcie tej warstwy powoduje znaczną rozbieżność z eksperymentami. Aby model przewidywał wyniki zgodne z doświadczeniem musi zostać w nim uwzględniona warstwowa struktura ściany naczynia, jednak parametry muszą zostać odpowiednio dobrane. Takie warunki spełnia model zaproponowany w tej rozprawie.

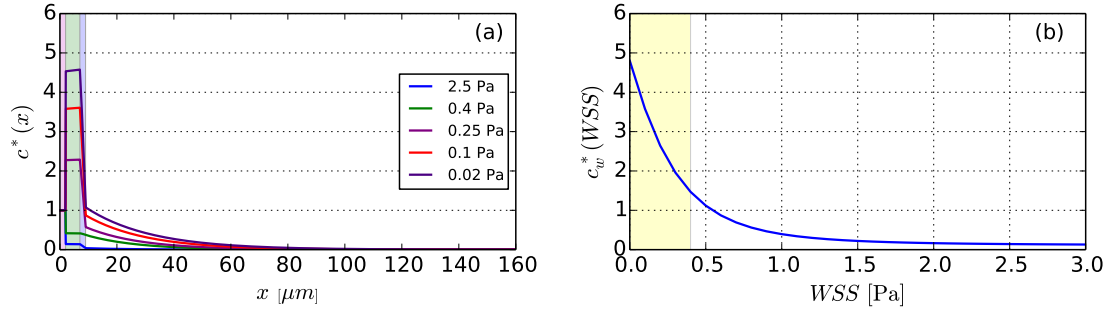
### Stan niskiego naprężenia ścinającego

Ciekawym zagadnieniem jest porównanie procesów akumulacyjnych przewidzianych przez poszczególne modele. W tym celu oba opisy referencyjne zostały wyposażone w zależność parametrów śródbłonna od ciśnienia i ściennego naprężenia ścinającego. W pierwszej kolejności dla omawianych modeli zbadana została zależność gromadzenia cząsteczek LDL w ścianie tętnicy na skutek zwiększonej przepuszczalności śródbłonna wywołanej niskim WSS.

Zarówno w proponowanym modelu, jak i w modelu czterowarstwowym przedstawionym przez Chunga i Vafaiego parametry śródbłonna zdefiniowane są przez frakcję nieszczelnych połączeń. Można więc w prosty sposób uzupełnić ten model o zależność parametrów śródbłonna od WSS, uzależniając frakcję nieszczelnych połączeń od naprężenia ścinającego. Wyniki takiego modelowania pokazane są na rysunku 4.17. W części (a) przedstawione są profile względnego stężenia dla wybranych wartości naprężenia ścinającego, a w części (b) zależność względnego stężenia LDL w intymie od naprężenia ścinającego.

Podobnie, jak dla fizjologicznej wartości WSS, także tutaj widoczny jest wpływ słabej przepuszczalności IEL dla cząsteczek LDL. Dla niskich wartości naprężenia ścinającego dochodzi do sytuacji, w której przepuszczalność śródbłonna jest większa, niż przepuszczalność IEL. W efekcie błona sprężysta wewnętrzna staje się główną barierą dla cząsteczek LDL. Powoduje to drastyczny wzrost przewidzianego przez model stężenia LDL w błonie wewnętrznej, które pięciokrotnie przekracza wartość tego stężenia w świetle naczynia krwionośnego.

W odróżnieniu od modelu czterowarstwowego, model dwuwarstwowy nie wymagał modyfikacji. W modelu tym bowiem wykorzystywany jest opis śródbłonna zaproponowany w tej rozprawie. Ponadto, to dla tego modelu Olgac wyprowadził zależność frakcji nieszczelnych połączeń w śródbłonku od naprężenia ścinającego. Profile stężenia LDL w tętnicy piersiowej królika dla kilku różnych wartości naprężenia ścinającego pokazane są na rysunku 4.18(a), natomiast zależność względnego



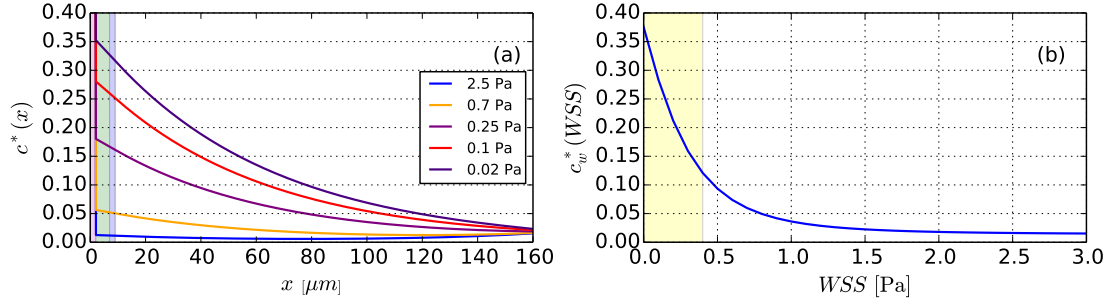
Rysunek 4.17: Wpływ naprężenia ścinającego na względne stężenie LDL w ścianie naczynia krwionośnego. Parametry transportu intymy, IEL i medii zostały zaczerpnięte z pracy Chunga i Vafaiego [170], a parametry śródbłónka zależą od naprężenia ścinającego. Ciśnienie transmuralne w każdym przypadku wynosiło 70 mmHg (a) Stacjonarne profile względnego stężenia LDL w ścianie naczynia krwionośnego dla różnych wartości naprężenia ścinającego. Poszczególne warstwy ściany naczynia oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) Zależność względnego stężenia LDL w błonie wewnętrznej od naprężenia ścinającego WSS. Na żółto oznaczony został zakres naprężenia ścinającego, które uznawane jest przez kardiologów za aterogenne [57,58].

stężenia LDL na granicy śródbłónka i błony wewnętrznej od naprężenia ścinającego pokazana jest na rysunku 4.18(b).

Analizując przedstawione dane można ponownie zauważyć, że brak drugiej warstwy oporowej nie pozwala uchwycić mechanizmu akumulacji lipoprotein LDL w błonie wewnętrznej. Mimo, iż naprężenie ścinające powoduje wzrost stężenia LDL w ścianie tętnicy, to wzrost ten nie jest tak znaczący, jak dla modeli uwzględniających istnienie drugiej warstwy oporowej.

### Wpływ nadciśnienia

Nadciśnienie oddziałujące na komórki śródbłónka może zostać wprowadzone do modeli referencyjnych analogicznie do ściennego naprężenia ścinającego. W tym przypadku jednak nie są znane dokładne ilościowe relacje pomiędzy ciśnieniem krwi w tętnicy, a frakcją nieszczelnych połączeń. Ponadto nie ma podstaw, aby zależność dopasowaną na podstawie modelu zaproponowanego w tej pracy zastosować do innych modeli. Z tego powodu procedura dopasowania zależności frakcji nieszczelnych połączeń od czasu i ciśnienia została powtórzona dla modeli referencyjnych.



Rysunek 4.18: Wpływ ściennego naprężenia ścinającego na względne stężenie LDL w ścianie naczyń krwionośnego przewidziane przez model dwuwarstwowy. Parametry śródbłonnka zależą od naprężenia ścinającego, natomiast własności pozostałej części ściany tętnicy zostały zaczerpnięte z pracy Olgaca [12]. Ciśnienie transmuralne w każdym przypadku wynosiło 70 mmHg (a) Stacjonarne profile względnego stężenia LDL w ścianie naczyń krwionośnego dla różnych wartości naprężenia ścinającego. Poszczególne warstwy ściany naczyń oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) Zależność względnego stężenia LDL na granicy śródbłonnka i błony wewnętrznej od naprężenia ścinającego WSS. Na żółto oznaczony został zakres naprężenia ścinającego, które uznawane jest przez kardiologów za aterosogenne [57, 58].

Podobnie jak podczas analizy roli nadciśnienia w proponowanym modelu, najpierw na podstawie danych dla silnego nadciśnienia (160 mmHg) została dopasowana stacjonarna wartość frakcji nieszczelnych połączeń. Następnie wyznaczona została zależność frakcji nieszczelnych połączeń od czasu narażenia ściany naczyń na działanie nadciśnienia. Znając charakter zależności  $\phi(\Delta P, t)$  analogiczna zależność została dopasowana dla średniego nadciśnienia (120 mmHg). Kompresja błony wewnętrznej nie została wprowadzona do modeli referencyjnych, ponieważ wymagałoby to szerokiej ingerencji w modele.

Analiza stanu silnego nadciśnienia rozpoczęta jednak została od symulacji, które zostały przeprowadzone z frakcją nieszczelnych połączeń niezależną od ciśnienia. Wartość  $\phi$  wynosiła w tych symulacjach  $5 \times 10^{-4}$ . Otrzymane wyniki zaznaczone są kolorem niebieskim na rysunkach 4.19 oraz 4.20 odpowiednio dla modelu czterowarstwowego oraz dla modelu dwuwarstwowego. Na rysunkach tych zaznaczone są również wyniki doświadczeń Curmiego [10] i Meyera [8].

Można zauważyć, że podobnie jak dla zaproponowanego modelu, w obu przypadkach wyniki symulacji znacząco odbiegają od wyników eksperymentalnych. Sam

wzrost prędkości filtracji jest niewystarczający, by wywołać tak znaczny wzrost stężenia LDL w ścianie tętnicy. Bez uwzględnienia dodatkowego efektu żaden z tych modeli nie oddaje więc rzeczywistych procesów zachodzących w ścianie tętnicy narażonej na nadciśnienie.

Ponieważ potwierdzona została konieczność uzupełnienia modeli referencyjnych o dodatkowy efekt, w pierwszej kolejności podjęta została próba dopasowania zależności frakcji nieszczelnych połączeń od ciśnienia i od czasu dla modelu czterowarstwowego zaproponowanego przez Chunga i Vafaiego. Znaleziona funkcja nieszczelnych połączeń przedstawiona jest na wykresie 4.19(d), a profile względnego stężenia dla stanu stacjonarnego oraz dla czasów inkubacji wynoszących 5 minut oraz 30 minut pokazane są na wykresach 4.19(a-c). Można zauważyć, że mimo iż jest to najlepsze dopasowanie, otrzymane profile stężenia znacząco odbiegają od wyników eksperymentalnych. Zbyt mała przepuszczalność błony sprężystej wewnętrznej powoduje, że większa część lipoprotein LDL przechodzących przez śródbłonek jest zatrzymywanych przez tą warstwę w błonie wewnętrznej. Manipulując więc frakcją nieszczelnych połączeń, czyli przepuszczalnością śródbłonka nie ma możliwości dopasowania się do wyników doświadczalnych.

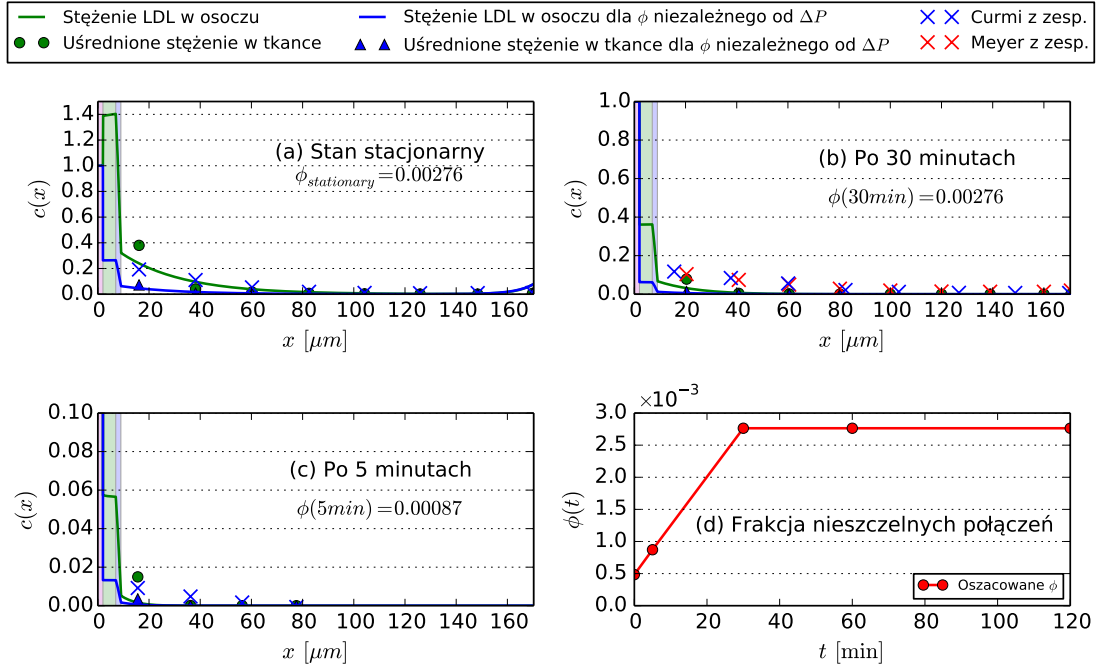
Zgoła odwrotna sytuacja występuje dla modelu dwuwarstwowego. Wyniki dopasowania przedstawione są na rysunku 4.20. W tym przypadku można zaobserwować zaskakująco dobrą zgodność uzyskanych wyników z doświadczeniem. Otrzymane wyniki pozwalają wnioskować, że w warunkach nadciśnienia maleje znaczenie warstwowej struktury ściany tętnicy. Rekonstrukcja ściany naczynia mająca miejsce w ciągu pierwszej godziny narażenia ściany na nadciśnienie powoduje, że efektywnie struktura ta może być traktowana jako ośrodek dwuwarstwowy z jedną warstwą oporową. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być fakt, że połączenie efektów kompresji błony wewnętrznej oraz zwiększonej przepuszczalności śródbłonka powoduje, że parametry transportu śródbłonka, intymy i IEL stają się porównywalne. Ponieważ proces zdominowany jest przez filtrację, szczególnie istotne jest podobieństwo współczynników odbicia filtracyjnego, które dla poszczególnych warstw wynoszą odpowiednio: 0.8688, 0.9876 oraz 0.8051.

Bazując na zależności frakcji nieszczelnych połączeń od czasu, która została otrzymana dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg przeprowadzona została analiza stężenia LDL w ścianie naczynia w warunkach średniego nadciśnienia. Stan ten odpowiada wartości ciśnienia transmuralnego wynoszącej 120 mmHg.

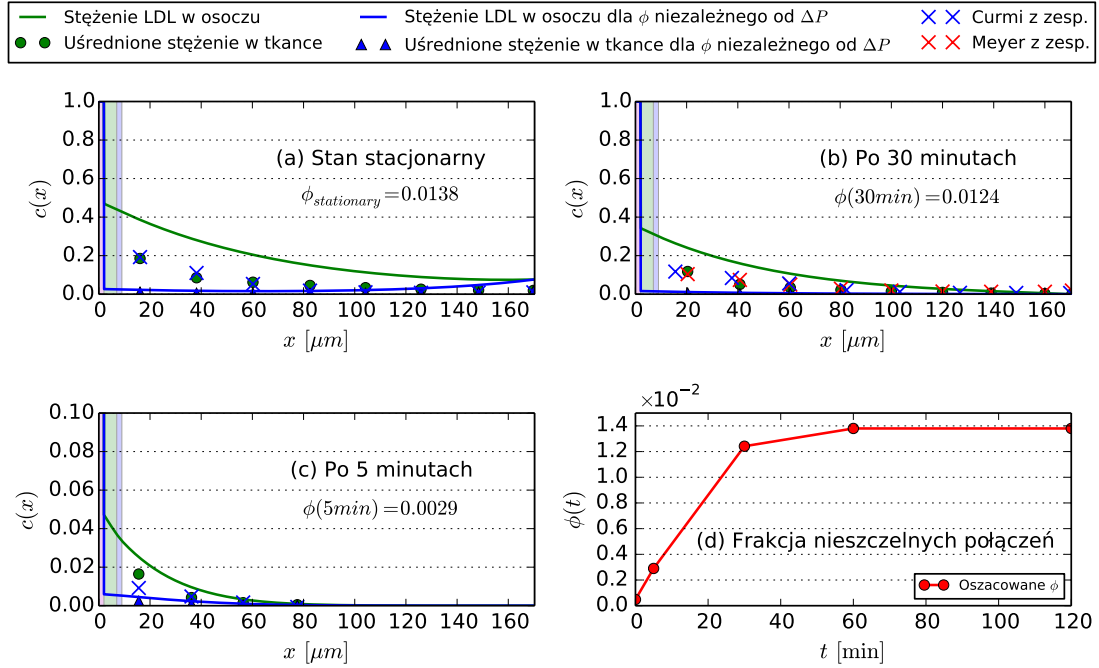
W pierwszej kolejności ponownie przeprowadzone zostały symulacje bez zależności frakcji nieszczelnych połączeń od ciśnienia. Wyniki te zaznaczone zostały na niebiesko na wykresach 4.21 i 4.22. Nie jest zaskoczeniem fakt, że i w tym wypadku konieczne jest uwzględnienie dodatkowej ilości nieszczelnych połączeń w śródbłonku, aby odwzorować wyniki doświadczalne.

Dla czterowarstwowego modelu zaproponowanego przez Chunga i Vafaiego w [170]

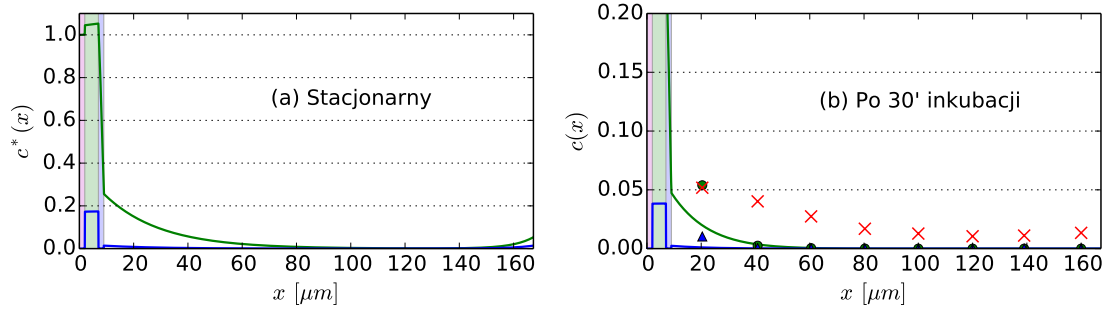




Rysunek 4.19: Wpływ nadciśnienia na względne stężenie LDL przewidziane przez zmodyfikowany model oparty o parametry czterowarstwowego modelu zaproponowanego przez Chunga i Vafaiego w [170]. Ciśnienie transmuralne wynosi 160 mmHg, a napężenie ścinające 2.5 Pa. (a) Stan stacjonarny. (b) Stan po 30 minutach inkubacji. (c) Stan po 5 minutach inkubacji. Na wykresach (a-c) względne stężenie LDL w osoczu oraz stężenie uśrednione w plastrach tkanki otrzymane w modelowaniu z frakcją nieszczelnych połączeń zależną zarówno od ciśnienia jak i od czasu zaznaczone są przez (—) oraz (●). Dla frakcji nieszczelnych połączeń niezależnej od czasu i ciśnienia stężenie w osoczu oraz stężenie uśrednione w plastrach zaznaczone są odpowiednio jako (—) i (▲). Wyniki zostały zestawione z danymi doświadczalnymi otrzymanymi przez Meyera [8] (×) oraz przez Curmiego [10] (×). Poszczególne warstwy naczynia na wykresach (a-c) zaznaczone są kolorami: karmazynowy to śródbłonek, zielony to intima, niebieski to IEL, a biały to media. (d) Zależność frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$  od czasu narażenia śródbłonka na działanie wysokiego ciśnienia (—).



Rysunek 4.20: Wpływ nadciśnienia na względne stężenie LDL przewidziane przez zmodyfikowany model dwuwarstwowy oparty o parametry modelu zaproponowanego przez Olgaca w [12]. Ciśnienie transmuralne wynosi 160 mmHg, a napężenie ścinające 2.5 Pa. (a) Stan stacjonarny, (b) Stan po 30 minutach inkubacji. (c) Stan po 5 minutach inkubacji. Na wykresach (a-c) względne stężenie LDL w osoczu oraz stężenie uśrednione w plastrach tkanki otrzymane w modelowaniu z frakcją nieszczelnych połączeń zależną zarówno od ciśnienia jak i od czasu zaznaczone są przez (—) oraz (•). Dla frakcji nieszczelnych połączeń niezależnej od czasu i ciśnienia stężenie w osoczu oraz stężenie uśrednione w plastrach zaznaczone są odpowiednio jako (—) i (▲). Wyniki zostały zestawione z danymi doświadczalnymi otrzymanymi przez Meyera [8] (×) oraz przez Curmiego [10] (×). Poszczególne warstwy naczynia na wykresach (a-c) zaznaczone są kolorami: karmazynowy to śródbłonek, zielony to intima, niebieski to IEL, a biały to media. (d) Zależność frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$  od czasu narażenia śródbłonka na działanie wysokiego ciśnienia (—).



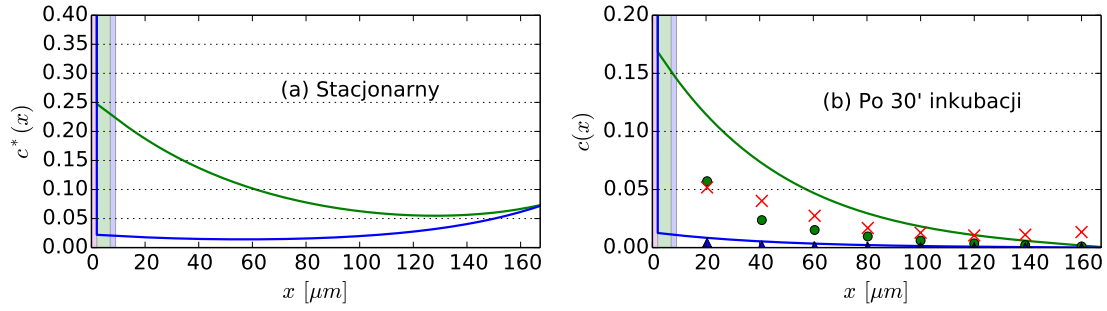
Rysunek 4.21: Profile względnego stężenia LDL w ścianie tętnicy dla ciśnienia wynoszącego 120 mmHg: (a) stan stacjonarny oraz (b) stan po 30 minutach inkubacji. Wyniki otrzymane zostały w modelowaniu opartym o parametry transportu pochodzące z pracy Chunga i Vafaiego [170]. Stężenie LDL w osoczu i uśrednione stężenie w tkance wyznaczone z frakcją nieszczelnych połączeń zależną od czasu (—●) oraz bez tej zależności (—▲) zestawione zostały z wynikami doświadczenia przeprowadzonego przez Meyera [8] (×). Poszczególne warstwy naczynia zaznaczone zostały kolorami: karmazynowy to śródbłonek, zielony to intima, niebieski to IEL, a biały to media.

uwzględnienie zwiększonej frakcji nieszczelnych połączeń również nie pozwala uzyskać profilu stężenia LDL, który byłby porównywalny z wynikami doświadczeń. Model ten przewiduje bowiem zbyt silną akumulację lipoprotein LDL w błonie wewnętrznej.

Podobnie, jak dla zaproponowanego w tej pracy modelu, w przypadku podejścia dwuwarstwowego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 120 mmHg zgodność z doświadczeniem jest zadowalająca. Jednak jest ona wyraźnie gorsza, niż dla silnego nadciśnienia. Może to wynikać z dwóch czynników. Po pierwsze charakter zależności frakcji nieszczelnych połączeń od czasu może być inny niż dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg. Ponadto, przy mniejszej kompresji błony wewnętrznej większe są różnice pomiędzy parametrami transportu trzech pierwszych warstw. W większym stopniu więc na transport LDL wpływa warstwowa struktura ściany tętnicy, która nie może zostać uchwycona w podejściu dwuwarstwowym.

### Znaczenie niskiego WSS w przypadku nadciśnienia

Fakt, że dla silnego nadciśnienia warstwowa struktura ściany naczynia ma mniejsze znaczenie, nie znaczy, że nie będzie ona istotna, gdy przepuszczalność śródbłoneka wzrośnie na skutek niskiego naprężenia ścinającego. Połączenie obu efektów



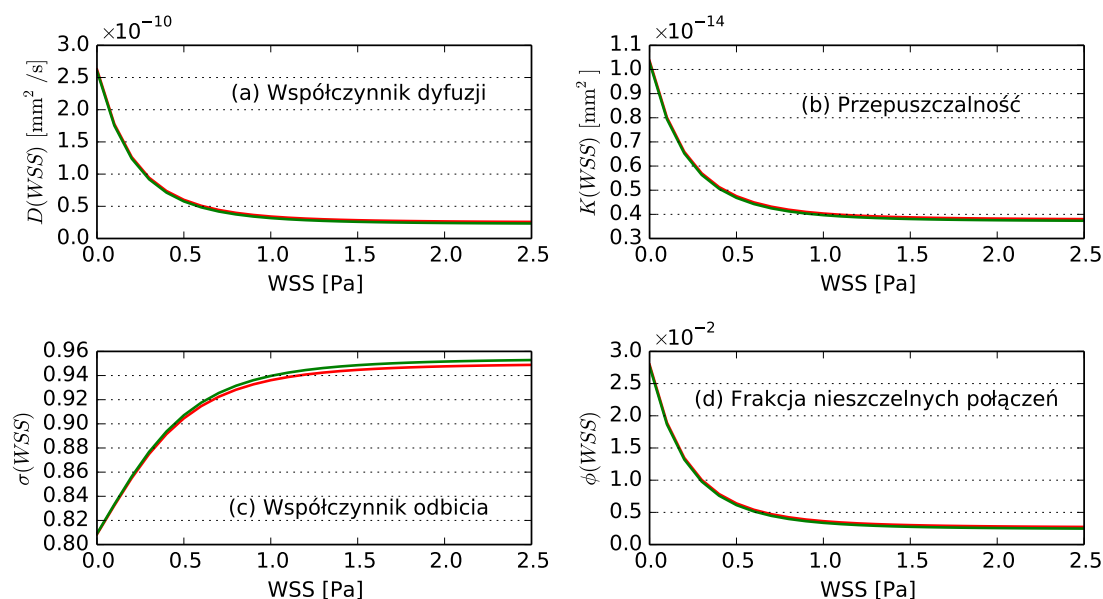
Rysunek 4.22: Profile względnego stężenia LDL w ścianie tętnicy dla ciśnienia wynoszącego 120 mmHg: (a) stan stacjonarny oraz (b) stan po 30 minutach inkubacji. Wyniki otrzymane zostały w symulacji opartej na modelu dwuwarstwowym, dla którego parametry transportu pochodzą z pracy Olgaca [12]. Stężenie LDL w osoczu i uśrednione stężenie w tkance wyznaczone z frakcją nieszczelnych połączeń zależną od czasu (—●) oraz bez tej zależności (—▲) zestawione zostały z wynikami doświadczenia przeprowadzonego przez Meyera [8] (×). Poszczególne warstwy naczynia zaznaczone zostały kolorami: karmazynowy to śródbłonek, zielony to intima, niebieski to IEL, a biały to media.

wpływa bowiem na zmianę parametrów transportu w śródbłonku. Dla obu modeli zależność ta będzie inna, gdyż inna jest frakcja nieszczelnych połączeń wynikająca z obecności nadciśnienia.

Zależność parametrów śródbłonka od naprężenia ścinającego dla modelu czterowarstwowego Chunga i Vafaiego pokazana jest na rysunku 4.23. Na rysunku tym przedstawione są wyniki zarówno dla silnego, jak i średniego nadciśnienia. Jak widać, zależność ta w niewielkim stopniu różni się od analogicznej zależności dla fizjologicznego ciśnienia transmuralnego (70 mmHg). Wynika stąd, że wpływ dodatkowych nieszczelnych połączeń związanych z nadciśnieniem jest niewielki. Wynik ten wydaje się jednak nie mieć zbyt dużego znaczenia praktycznego, gdyż wartość  $\phi$  dla tego modelu została dopasowana z istotnym odchyleniem od wartości eksperymentalnych.

Podobna zależność dla modelu dwuwarstwowego pokazana jest na rysunku 4.24. W tym wypadku wyraźnie widać, że dla dwóch różnych wartości ciśnienia transmuralnego, parametry śródbłonka są różne. Mimo to zmiana parametrów wywołana pojawieniem się niskiego naprężenia WSS jest znacznie większa, niż wywołana przez nadciśnienie.

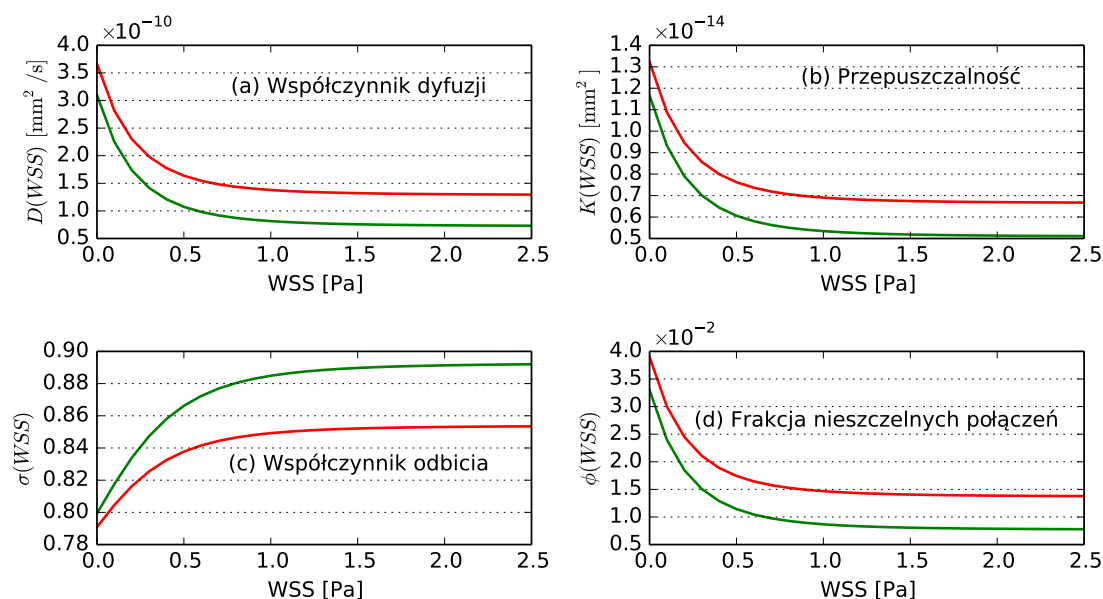
Transport lipoprotein LDL przewidziany przez model czterowarstwowego Chunga i Vafaiego charakteryzuje silne gromadzenie cząsteczek LDL w błonie wewnętrznej.



Rysunek 4.23: Zależność parametrów śródbłónka od naprężenia ścinającego dla nadciśnienia w modelu czterowarstwowym z parametrami zaczerpniętymi z pracy Chunga i Vafaiego [170]. (a) Współczynnik dyfuzji. (b) Przepuszczalność. (c) Współczynnik odbicia filtracyjnego. (d) Frakcja nieszczelnych połączeń. Na zielono (—) zaznaczone zostały zależności dla ciśnienia  $\Delta P = 120$  mmHg, a na czerwono (—) dla  $\Delta P = 160$  mmHg.

W przypadku nadciśnienia efekt ten nasilony jest dodatkowo przez wzrost prędkości filtracji przez ścianę tętnicy. Niskie naprężenie ścinające wpływa na wzrost przepuszczalności warstwy śródbłónka, co jeszcze zwiększa akumulację lipoprotein LDL w błonie wewnętrznej. Nawet bez uwzględnienia frakcji nieszczelnych połączeń zależnej od ciśnienia, w warunkach nadciśnienia akumulacja ta jest bardzo silna. Gdy dodatkowo model ten zostanie uzupełniony o dodatkową frakcję nieszczelnych połączeń zależną od ciśnienia stężenie LDL w intymie może nawet ośmiokrotnie przekroczyć stężenie LDL w świetle tętnicy. Zależne od WSS profile stężenia LDL otrzymane z wykorzystaniem parametrów pochodzących z modelu Chunga i Vafaiego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg oraz 120 mmHg przedstawione są na rysunku 4.25.

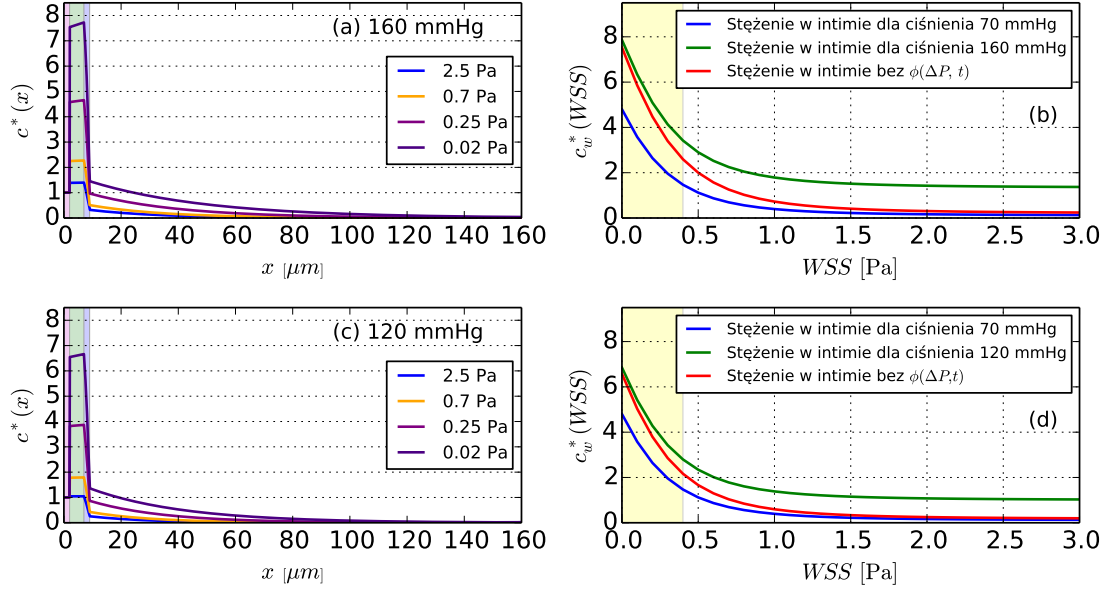
Można zauważyć, że zależne od WSS profile stężenia LDL dla obu wartości ciśnienia transmuralnego (rysunek 4.25a i c) są bardzo podobne. Model Chunga i Vafaiego dla tych wartości ciśnienia przewiduje dużo większą akumulację lipoprotein LDL w intymie niż proponowany model. Ponadto z analizy zależności



Rysunek 4.24: Zależność parametrów śródbłonna od naprężenia ścinającego dla nadciśnienia w modelu dwuwarstwowym z parametrami zaczerpniętymi z pracy Olgaca [12]. (a) Współczynnik dyfuzji (b) Przepuszczalność (c) Współczynnik odbicia filtracyjnego (d) Frakcja nieszczelnych połączeń. Na zielono (–) zaznaczone zostały zależności dla ciśnienia  $\Delta P = 120$  mmHg, a na czerwono (–) dla  $\Delta P = 160$  mmHg.

stężenia LDL w błonie wewnętrznej (rysunek 4.25 b i d) wynika, że wzrost prędkości filtracji ma znaczenie jedynie dla niskich wartości naprężenia ścinającego ( $\tau_w > 1$  Pa). Dla wysokich wartości WSS różnica między stężeniem w intymie w warunkach fizjologicznych, a stężeniem w przypadku nadciśnienia jest niewielka. Gdy natomiast w modelu Chunga i Vafaiego uwzględniona zostanie dodatkowa frakcja nieszczelnych połączeń podnosi się stężenie LDL dla wysokich wartości ściennego naprężenia ścinającego. Dla niskich WSS w tym przypadku dodatkowa frakcja nieszczelnych połączeń nie wpływa na stężenie w błonie wewnętrznej.

Akumulacja lipoprotein LDL w błonie wewnętrznej, która występuje zarówno w opracowanym modelu, jak i w modelu ze słabo przepuszczalnym IEL, nie może zostać uchwycona w modelu dwuwarstwowym. Podobnie jak dla fizjologicznej wartości ciśnienia transmuralnego, brak drugiej warstwy oporowej powoduje, że mimo, iż niskie WSS wpływa na zwiększenie stężenia LDL w ścianie tętnicy, wzrost ten nie jest tak wyraźny, jak w modelach czterowarstwowym. Zależności stężenia LDL w ścianie tętnicy od naprężenia ścinającego dla ciśnienia transmuralnego wynoszą-



Rysunek 4.25: Wpływ naprężenia ścinającego działającego na względne stężenie LDL w ścianie tętnicy będącej pod wpływem silnego (160 mmHg) i średniego (120 mmHg) nadciśnienia. Wyniki otrzymane z modelowania czterowarstwowego, w którym parametry śródbłonna wyznaczone zostały na podstawie warunków hemodynamicznych. Pozostałe parametry zaczerpnięte zostały z pracy Chunga i Vafaiego [170]. (a) i (c) Profile względnego stężenia LDL w ścianie naczynia krwionośnego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego odpowiednio 160 mmHg (wykres a) i 120 mmHg (wykres c) dla różnych wartości naprężenia ścinającego. Poszczególne warstwy ściany naczynia oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) i (d) Zależne od naprężenia ścinającego WSS stężenie LDL w intymie (—) oraz w medii (—) dla ciśnienia 160 mmHg (wykres b) oraz 120 mmHg (wykres d). Dla porównania przedstawiona została zależność od WSS stężenia LDL w intymie dla ciśnienia 70 mmHg (—). Na żółto oznaczony został zakres naprężenia ścinającego, które uznawane jest przez kardiologów za aterosenne [57, 58].

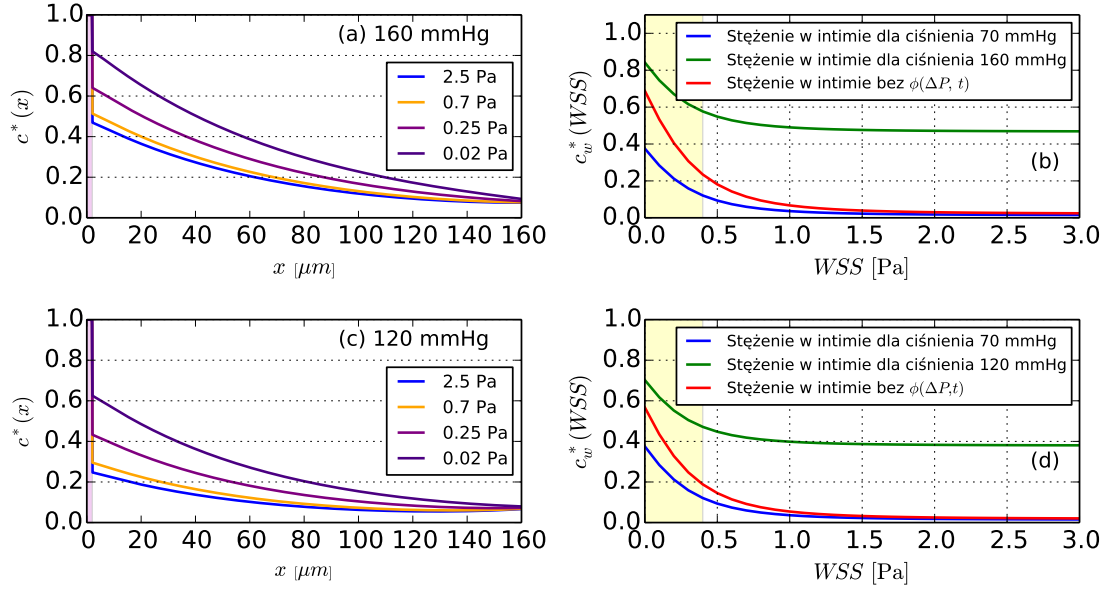
cego 160 mmHg oraz 120 mmHg pokazane są na rysunku 4.26.

Na wykresach tych można zauważyć, że dla modelu dwuwarstwowego uwzględnienie frakcji nieszczelnych połączeń zależnej od ciśnienia ma znaczenie zarówno dla niskiego, jak i wysokiego WSS. Podobnie jak w przypadku modelu czterowarstwowego Chunga i Vafaiego, dla  $\tau_w > 1$  Pa zwiększona prędkość filtracji nie powoduje wzrostu stężenia LDL w ścianie tętnicy. Efekt ten ma dopiero znaczenie dla niższego naprężenia ścinającego. Jednak nawet dla niskiego ściennego naprężenia ścinającego wartość stężenia LDL w błonie wewnętrznej otrzymana bez uwzględnienia frakcji nieszczelnych połączeń jest niższa, niż w symulacjach w których ta zależność została uwzględniona.

## 4.7 Podsumowanie

Wyniki przedstawione w tym rozdziale pokazują, że opracowany model transportu LDL z dobrą dokładnością odwzorowuje wyniki doświadczalne dla omawianych wartości ciśnienia transmuralnego. Zgodność z doświadczeniem w tym przypadku jest większa niż dla obu omówionych modeli referencyjnych. Ponadto pokazane zostało, że wpływ czynników biomechanicznych na transport lipoprotein LDL w ścianie tętnicy nie może zostać pominięty w modelowaniu. Czynniki te bowiem w istotny sposób wpływają na procesy akumulacyjne zachodzące w ścianie tętnicy. Przedstawione w tym rozdziale zależności stężenia LDL w błonie wewnętrznej i błonie środkowej od ściennego naprężenia ścinającego zostaną w dalszej części wykorzystane dla oszacowania stężenia LDL w ścianie realnej tętnicy pacjenta.





Rysunek 4.26: Wpływ naprężenia ścinającego działającego na względne stężenie LDL w ścianie tętnicy będącej pod wpływem silnego (160 mmHg) i średniego (120 mmHg) nadciśnienia. Wyniki otrzymane z modelowania dwuwarstwowego, w którym parametry śródbłónki wyznaczone zostały na podstawie warunków hemodynamicznych, a parametry drugiej warstwy zaczerpnięte zostały z pracy Olgaca [12]. (a) i (c) Profile względnego stężenia LDL w ścianie naczynia krwionośnego dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego odpowiednio 160 mmHg (wykres a) i 120 mmHg (wykres c) dla różnych wartości naprężenia ścinającego. Poszczególne warstwy ściany naczynia oznaczone są kolorami: karmazynowy oznacza śródbłonek, zielony intymę, niebieski IEL, a biały błonę środkową. (b) i (d) Zależne od naprężenia ścinającego WSS stężenie LDL w intymie (—) oraz w medii (---) dla ciśnienia 160 mmHg (wykres b) oraz 120 mmHg (wykres d). Dla porównania przedstawiona została zależność od WSS stężenia LDL w intymie dla ciśnienia 70 mmHg (---). Na żółto oznaczony został zakres naprężenia ścinającego uznawany przez kardiologów za aterogenne [57, 58].

## 5 Analiza przypadku klinicznego

Przedstawione w poprzednim rozdziale profile stężenia LDL w ścianie tętnicy dostarczają istotnych informacji o procesach zachodzących w ścianie naczynia krwionośnego pod wpływem działania różnych czynników biomechanicznych. Dane te mogą zostać wykorzystane podczas analizy transportu LDL w rzeczywistych tętnicach pochodzących od pacjentów. Spersonalizowana analiza procesów akumulacyjnych zachodzących w ścianie naczynia krwionośnego może być istotna w procesie diagnostyki pacjentów oraz podczas planowania zabiegów operacyjnych. Wyznaczone w symulacji miejsca potencjalnego gromadzenia się cząsteczek LDL mogą wskazywać na obecność zmian miażdżycowych we wczesnym stadium. Natomiast przeprowadzona przed zabiegiem operacyjnym analiza wpływu zmiany geometrii danej tętnicy, na zachodzące w jej ścianie procesy akumulacyjne pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia u pacjenta wtórnej miażdżycy. Lekarz będzie miał bowiem możliwość dopasowania optymalnej formy ingerencji w drzewo naczyniowe.

W rozwiązaniach prezentowanych dotychczas w literaturze (na przykład w [31, 211]) rozkład stężenia LDL w ścianie tętnicy uzyskiwany był na podstawie jednoczesnej symulacji transportu krwi oraz lipoprotein LDL w świetle oraz ścianie naczynia krwionośnego. Takie modelowanie dostarcza informacji o stężeniu LDL w każdym punkcie ściany tętnicy. Jest ono jednak bardzo wymagające obliczeniowo. W praktyce klinicznej lekarz nie ma możliwości przeanalizowania szczegółowych profili stężenia LDL w całej tętnicy. Oczekuje on raczej powierzchniowego rozkładu poziomu stężenia LDL w wybranych warstwach ściany analizowanego naczynia krwionośnego. Rozkład taki jest bowiem prostszy w interpretacji. W takim przypadku tradycyjne podejście dostarcza znaczną ilość nadmiarowych informacji.

Bazując na własnościach stworzonego modelu możliwe jest uproszczenie tego zagadnienia. Zaprezentowany w tej pracy model jest jednowymiarowy. Profile stężenia LDL w poszczególnych miejscach ściany tętnicy są więc od siebie niezależne. Ponadto w poprzednim rozdziale pokazano, że istnieje jednoznaczny związek między naprężeniem ścinającym działającym na ścianę tętnicy, a stężeniem LDL w jej poszczególnych warstwach. Wykorzystanie tych zależności pozwoli w krótkim czasie wyznaczyć stężenie LDL w wybranej przez lekarza warstwie ściany tętnicy, na przykład w błonie wewnętrznej, które odpowiada występującemu w tym naczyniu rozkładowi ściennych naprężeń ścinających.

W tym rozdziale zaprezentowana zostanie analiza stężenia LDL w ścianie przykładowej tętnicy pozyskanej o pacjenta. W tym celu wykorzystana zostanie prawa tętnica wieńcowa, zrekonstruowana na podstawie danych medycznych pochodzą-

cych z tomografii komputerowej. Dla tego naczynia krwionośnego w pierwszej kolejności przeprowadzona zostanie symulacja przepływu krwi. Na podstawie wyznaczonego dla niej pola prędkości wyznaczony zostanie rozkład ściennego naprężenia ścinającego. Parametr ten będzie następnie wykorzystany do określenia rozkładu stężenia LDL w ścianie analizowanej tętnicy.

## 5.1 Transport hemodynamiczny w tętnicach

Przypomnijmy, że tętnice występujące w układzie krążenia można podzielić ze względu na ich rozmiar i budowę ściany na trzy grupy: duże tętnice elastyczne, średnie tętnice mięśniowe i małe arteriole. Tym co wyróżnia poszczególne rodzaje tętnic jest nie tylko ich średnica i budowa ściany, ale także charakter przepływu krwi. Parametrem, z którym powiązany jest ten charakter jest liczba Reynoldsa, która zdefiniowana jest jako:

$$Re = \frac{\rho \bar{u}_{ch} l_{ch}}{\mu} \quad (5.1)$$

gdzie  $\mu$  i  $\rho$  to odpowiednio lepkość dynamiczna i gęstość płynu,  $\bar{u}_{ch}$  to charakterystyczna prędkość płynu, a  $l_{ch}$  to charakterystyczny wymiar układu [212]. Dla przepływu przez rurę  $\bar{u}_{ch}$  to średnia prędkość płynu, a  $l_{ch}$  to średnica rury.

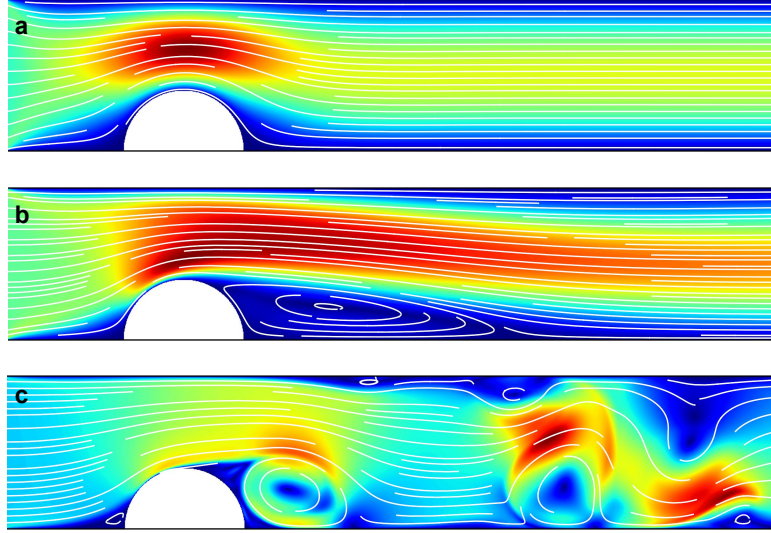
W układach o liczbie Reynoldsa mniejszej od wartości krytycznej ( $Re < Re_{cr}$ ) przepływ płynu jest laminarny. Wraz ze wzrostem liczby Reynoldsa w przepływie pojawiają się niestabilności, a dla  $Re > Re_{cr}$  przepływ staje się turbulentny. Krytyczna liczba Reynoldsa jest rzędu  $10^3$ . Dla przepływu w rurze liczba ta jest większa i wynosi około  $Re_{cr} \approx 7700$  [212]. Na rysunku 5.1 pokazany jest dwuwymiarowy przepływ przez kanał z przeszkodą dla różnych wartości liczby Reynoldsa charakteryzującej układ.

Liczba Reynoldsa jest różna dla poszczególnych rodzajów tętnic występujących w układzie krążenia. Największa jest w aorcie, gdzie średnio wynosi ona około 1000, a w czasie skurczu może nawet przekraczać 3000 [213]. Z drugiej strony dla tętniczek liczba Reynoldsa jest mniejsza od jedności. Dla większości tętnic w drzewie naczyniowym, w tym dla tętnic wieńcowych, liczba ta jest rzędu  $10^2$ . Dla takich wartości przepływ krwi w świetle tętnicy jest laminarny, a krew może być uznana za nieściśliwą Newtonowską ciecz [12, 15, 16].

W tętnicach transport hemodynamiczny opisany jest więc równaniem Naviera-Stokesa i równaniem ciągłości:

$$\frac{\partial \bar{u}_l}{\partial t} + (\bar{u}_l \cdot \nabla) \bar{u}_l - \mu \Delta \bar{u}_l + \frac{1}{\rho} \nabla p_l = 0 \quad (5.2)$$

$$\nabla \cdot \bar{u}_l = 0 \quad (5.3)$$



Rysunek 5.1: Dwuwymiarowy przepływ w kanale z przeszkodą dla różnych wartości liczby Reynoldsa: (a)  $Re = 7$ , (b)  $Re = 150$ , (c)  $Re = 2500$ . Przepływy otrzymane zostały w programie Sailfish.

W równaniach tych  $\vec{u}_l$  jest wektorowym polem prędkości w świetle naczynia,  $p_l$  jest ciśnieniem krwi w świetle naczynia,  $\mu$  i  $\rho$  to odpowiednio lepkość dynamiczna i gęstość krwi, których wartości wynoszą odpowiednio  $\mu = 0.0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$  i  $\rho = 1050 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$  [214].

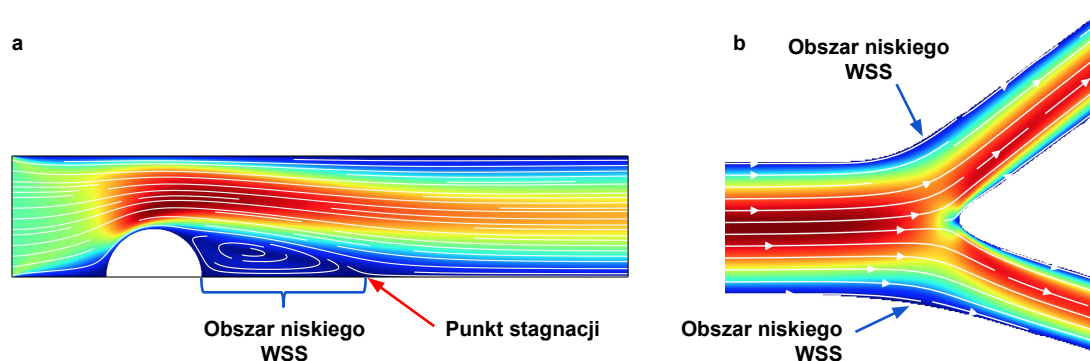
W modelowaniu transportu lipoprotein LDL kluczowa jest znajomość naprężenia ścinającego działającego na ściankę tętnicy  $\vec{\tau}_w$ . Z tego względu na podstawie pola prędkości otrzymanego na podstawie równań (5.2) i (5.3) wyznaczone zostało naprężenie ścinające działające na ścianki tętnicy. Naprężenie WSS zdefiniowane jest jako:

$$\vec{\tau}_w = \mu \frac{\partial \vec{u}_p}{\partial y} \Big|_{y=0} \quad (5.4)$$

gdzie  $y$  jest współrzędną normalną do ściany, a  $\vec{u}_p$  to równoległa do ściany składowa prędkości.

W przypadku gdy przepływ przez naczynie charakteryzuje się osiowosymetrycznym, parabolicznym profilem, ścienne naprężenie ścinające ma stałą, wysoką wartość. Gdy jednak symetria zostaje zaburzona dochodzi do miejscowego spadku naprężenia ścinającego. Miejsca takie występują na wewnętrznych krzywiznach naczyń, na zewnętrznych ścianach bifurkacji lub za występującymi w tętnicach patologicznymi zwężeniami. Na rysunku 5.2 pokazany jest przepływ dla dwóch takich przypadków. W części (a) pokazany jest przepływ krwi przez zwężone naczynie krwionośne. Ten przypadek jest najbardziej niebezpieczny. W tym przypadku

dochodzi bowiem do oderwania strugi. Powoduje to wystąpienie za przeszkodą przepływu wtórnego. W takim miejscu pojawiają się naprężenia ścinające o charakterze oscylacyjnym. W jednej fazie cyklu pracy serca wektor WSS ma kierunek zgodny z przepływem, a w drugiej kierunek przeciwny. W takim wypadku średnia wartość naprężenia ścinającego będzie bardzo bliska zeru. Na rysunku 5.2(b) pokazany jest przepływ krwi przez bifurkację. Można zauważyć, że w takim przypadku przepływ w odgałęzieniach jest niesymetryczny i pojawiają się miejsca z obniżoną wartością naprężenia ścinającego.



Rysunek 5.2: (a) Przepływ przez kanał z przeszkodą oraz (b) przez rozgałęzienie (bifurkację). Na rysunku oznaczone są miejsca, w których występuje niskie naprężenie ścinające. Ponadto w części (a) zaznaczony jest punkt stagnacji znajdujący się za przeszkodą.

## 5.2 Transport w prawej tętnicy wieńcowej

W pracy przedstawione zostaną wyniki symulacji transportu LDL w prawej tętnicy wieńcowej pozyskanej od zdrowego pacjenta. Wybór padł na tętnicę wieńcową, ponieważ miażdżyca w takich naczyniach może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia. Tętnice wieńcowe są również przedmiotem leczenia operacyjnego, w czasie którego ma miejsce ingerencja w ich kształt poprzez wszczepienie stentów lub bajpasów. Ponadto badanie tomografii komputerowej serca jest często wykonywane w diagnostyce miażdżycy i innych chorób kardiologicznych. Dla tętnic wieńcowych dostępne są więc dane obrazowe w dużej rozdzielczości, pozwalające z dobrą dokładnością wyodrębnić geometrię naczyń.

### 5.2.1 Rekonstrukcja geometrii tętnicy RCA

Wykorzystana w symulacjach geometria tętnicy wieńcowej pacjenta została pozyskana na podstawie danych medycznych pochodzących z badania tomografii

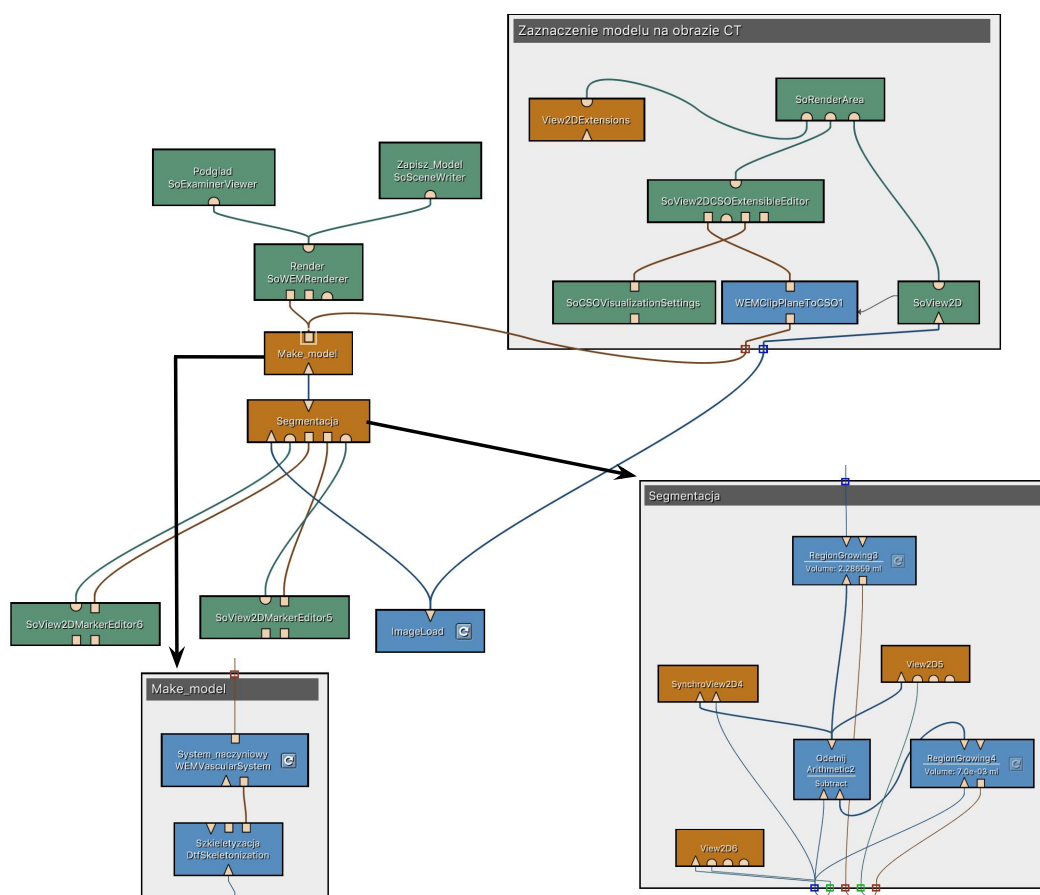
komputerowej wykonanej przy użyciu dwulampowego tomografu Somatom Definition Flash firmy Siemens. Badaniu z wykorzystaniem kontrastu poddany został czterdziestopięcioletni pacjent bez objawów choroby wieńcowej. Wyniki zapisane zostały w formacie DICOM (ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*). Dane obrazowe składają się ze 142 warstw o wymiarach  $256 \times 256$  punktów. Rozmiar trójwymiarowego woksela wynosi  $0.688\text{mm} \times 0.688\text{mm} \times 1\text{mm}$ .

Rekonstrukcja geometrii prawej tętnicy wieńcowej wykonana została w programie MeVisLab (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Niemcy). Program ten umożliwia przetwarzanie i analizę obrazów medycznych oraz ich wizualizację. Wykorzystując dostępną w MeVisLab metodę programowania graficznego stworzony został skrypt, który pozwala na półautomatyczną segmentację tętnic wieńcowych. Schemat programu pokazany jest na rysunku 5.3. W programie tym użytkownik wskazuje miejsce odejścia od aorty wybranej tętnicy wieńcowej oraz ma możliwość dostosowania zakresu poziomu jasności punktów, które zostaną uznane za światło wieńcówki. Dla analizowanej tętnicy RCA poziom ten wynosił około 300 HU (w skali Hounsfielda, z ang. *Hounsfield units*).

W przedstawionym skrypcie na podstawie punktu początkowego i kierunku wzrostu tętnicy wieńcowej wykonywana jest segmentacja obrazu metodą rozrostu obszarów (ang. *region growing method*). Metoda ta zaimplementowana jest w module `RegionGrowing`, który może zostać bezpośrednio wykorzystany w tworzonym skrypcie. W wyniku tej procedury zamaskowany zostaje obszar wybranej tętnicy. Następnie uzyskana maska podlega szkieletyzacji (moduł `DtfSkeletization`), na podstawie której, dzięki modułowi `WEMVascularSystem`, tworzony jest model trójwymiarowy powierzchni tętnicy wieńcowej. Stworzony model zapisany został w formacie *stl* (z ang. *stereolithography*). Uzyskany tą metodą model prawej tętnicy wieńcowej przedstawiony jest na rysunku 5.4(a). Na rysunku 5.4(b) pokazany jest obraz pochodzący z tomografii komputerowej z zaznaczonym na zielono przekrojem przez model w miejscu odejścia tętnicy RCA od aorty, a na rysunku 5.4(c) trójwymiarowy obraz tomografii komputerowej serca otrzymany techniką renderingu objętościowego (ang. *volume rendering*) z zaznaczonym na czerwono otrzymanym modelem tętnicy.

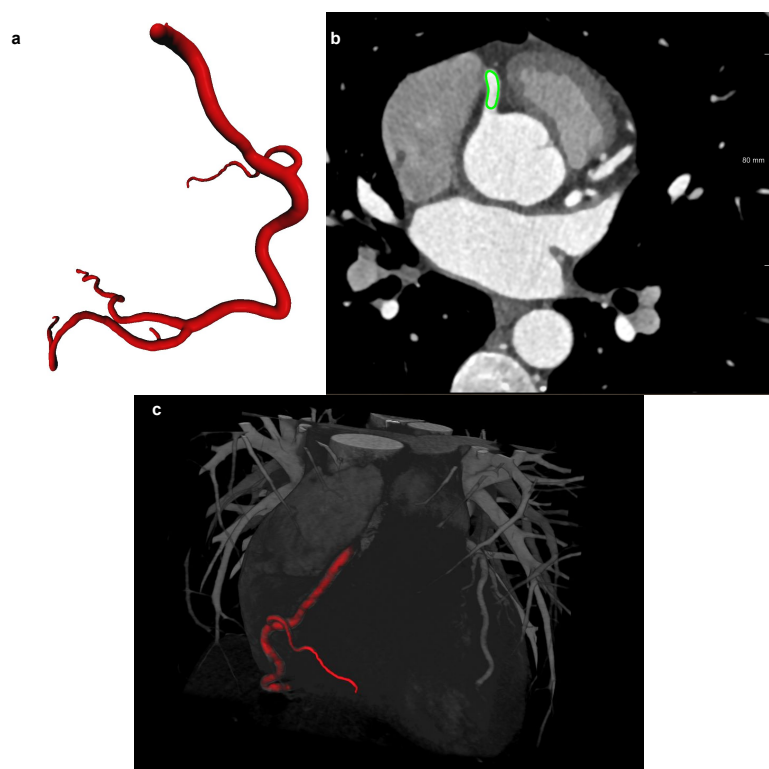
### 5.2.2 Transport hemodynamiczny w tętnicy RCA

W celu wyznaczenia pola prędkości i pola ciśnienia w prawej tętnicy wieńcowej wykorzystana została metoda elementów skończonych (FEM, ang. *finite-element method*) zaimplementowana w programie COMSOL Multiphysics. W tym celu, na podstawie geometrii tętnicy wieńcowej stworzona została siatka składająca się z 88,000 czworościennych, pryzmatycznych i trójkątnych elementów. Wykorzystana w obliczeniach geometria tętnicy i stworzona na jej podstawie siatka wraz z zaznaczonymi wlotami i wylotami pokazana jest na rysunku 5.5.



Rysunek 5.3: Kod źródłowy skryptu służącego do rekonstrukcji geometrii tętnicy wieńcowej. Program stworzony został w aplikacji MeVisLab metodą programowania graficznego.

Olgac w [31] pokazał, że różnice występujące pomiędzy ściennym naprężeniem ścinającym wyznaczonym w stanie stacjonarnym, a naprężeniem wyznaczonym jako średnia w cyklu pracy serca są nieistotne. Z tego względu w obliczeniach wykorzystany został moduł programu COMSOL obliczający przepływ stacjonarny dla nieściśliwej cieczy. Warunki brzegowe w stanie stacjonarnym zostały zaczerpnięte z badań przepływu dla tętnicy prawej tętnicy wieńcowej. Berne i Levy w [215] wyznaczyli, że dla tętnicy RCA wejściowy strumień objętościowy (ang. *volumetric flow rate*) wynosi  $9.8 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$  i taka wartość została przyjęta na wejściu domeny obliczeniowej. Na wylotach ustawione zostały warunki brzegowe o zerowym względnym ciśnieniu. Na ściankach natomiast tętnicy wykorzystane zostały warunki brzegowe bez poślizgu (ang. *non-slip*). Podobne warunki brzegowe zostały wykorzystane w innych symulacjach prawej tętnicy wieńcowej [216,217]. Otrzyma-

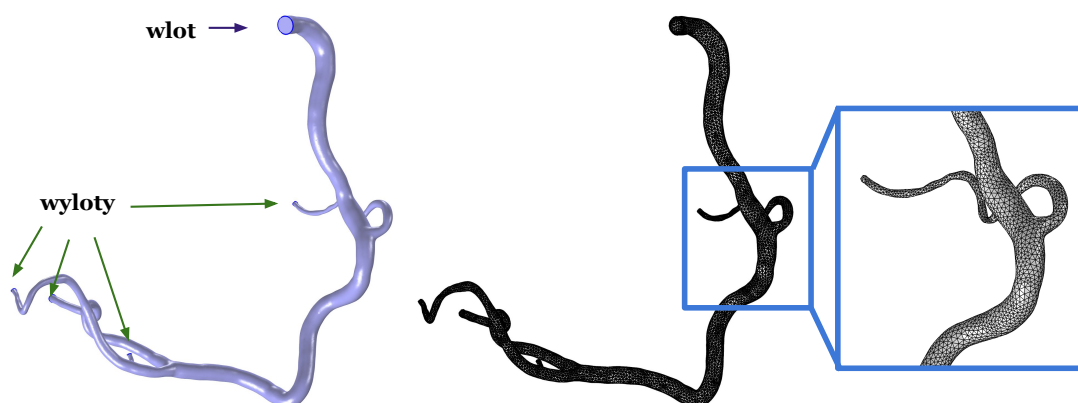


Rysunek 5.4: (a) Rekonstrukcja prawej tętnicy wieńcowej. (b) Miejsce odejścia prawej tętnicy wieńcowej od aorty wraz z zaznaczonym na zielono obszarem, który podczas segmentacji rozpoznany został jako fragment tętnicy RCA. (c) Trójwymiarowy obraz tomografii komputerowej serca otrzymany techniką renderingu objętościowego z zaznaczonym na czerwono otrzymanym modelem tętnicy.

ne z obliczeń wartości pól ciśnienia i prędkości pokazane są na rysunkach 5.6(a) i 5.6(b). Na podstawie pola prędkości wyznaczone zostały wartości naprężenia ścinającego działającego na ściankę tętnicy. Przedstawione są one na rysunku 5.6(c).

Najbardziej interesującym punktem dla prawej tętnicy wieńcowej jest miejsce odejścia gałęzi marginalnej (AM, z ang. *acute marginal artery*). Powiększenie tego obszaru pokazane jest na rysunku 5.7. Wyraźnie widać, że w obszarze tym występuje niesymetryczny przepływ krwi. Wynika to z nałożenia efektu wywołanego krzywizną tętnicy oraz efektu związanego z odejściem gałęzi bocznej. W miejscach, gdzie prędkość krwi przy ściance jest mała naprężenie ścinające również jest niewielkie. Jak wiadomo, miejsca o niskim WSS są najbardziej narażone na powstanie złożeń miażdżycowych. Dlatego dla tego obszaru ściany tętnicy RCA zostanie w dalszej części przeprowadzona szczegółowa analiza stężenia LDL.





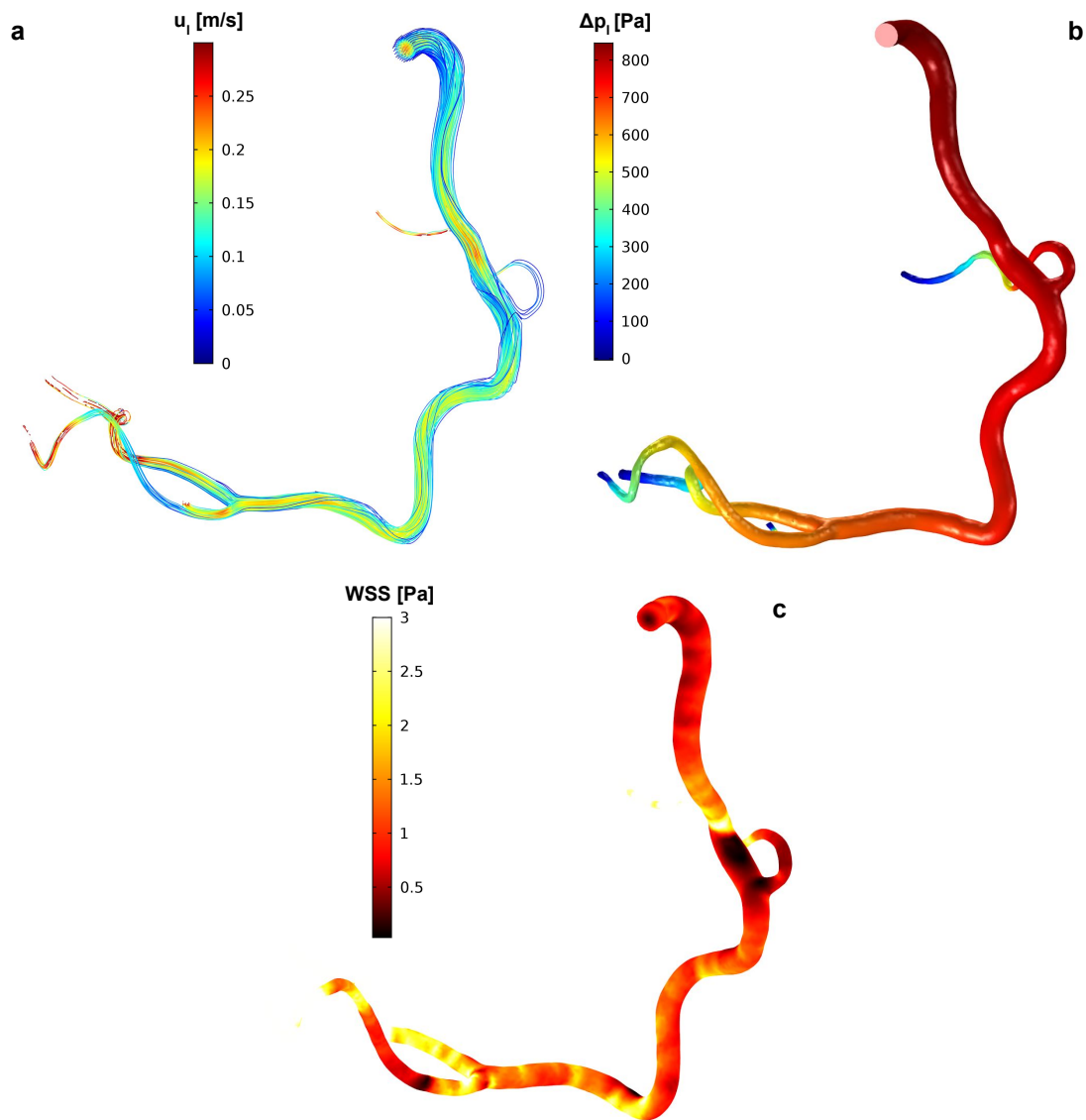
Rysunek 5.5: Wykorzystana w obliczeniach geometria tętnicy i stworzona na jej podstawie siatka wraz z zaznaczonymi wlotami i wylotami.

### 5.2.3 Transport lipoprotein LDL w ścianie tętnicy RCA

W rozdziale tym przedstawione zostanie przykładowa analiza danych klinicznych z wykorzystaniem zaproponowanego modelu. Na podstawie wyników badania obrazowego z wykorzystaniem tomografu komputerowego określone zostaną charakterystyczne dla analizowanego naczynia krwionośnego punkty ryzyka, w których możliwe jest wystąpienie złogów miażdżycowych. W tym celu w modelowaniu wykorzystana zostanie geometria prawej tętnicy wieńcowej wraz z wyznaczonym dla niej rozkładem naprężeń ścinających działających na ściankę. Omówiony zostanie przypadek fizjologiczny, dla którego ciśnienie transmuralne w każdym punkcie ściany tętnicy wynosi 70 mmHg oraz przypadek silnego nadciśnienia z ciśnieniem transmuralnym równym 160 mmHg. Ponieważ ciśnienie tętnicze nie wpływa bezpośrednio na transport krwi, rozkład ściennych naprężeń ścinających jest taki sam dla obu wartości ciśnienia.

Rozkład naprężenia WSS na powierzchni tętnicy może zostać przekształcony na rozkład stężenia w jej ścianie na dwa sposoby. W obu podejściach wykorzystany zostaje fakt, że przedstawiony model jest jednowymiarowy i rozchodzenie się cząsteczek LDL w jednym punkcie nie wpływa na jego stężenie w innych miejscach.

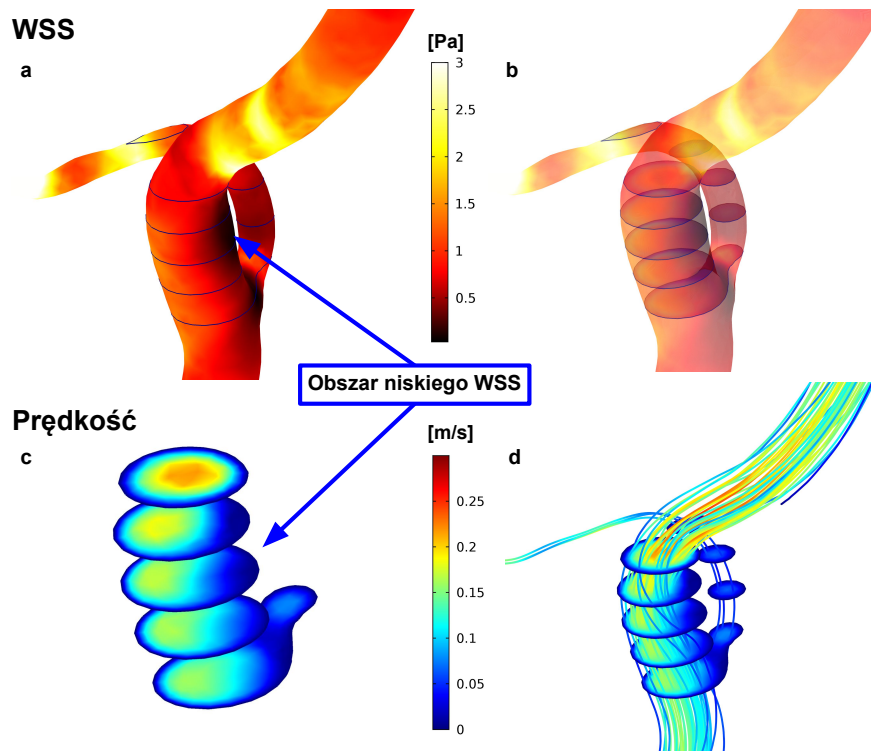
Aby otrzymać dokładny rozkład stężenia we wszystkich warstwach ściany tętnicy, dla każdego punktu niezależnie powinna zostać przeprowadzona symulacja transportu LDL z uwzględnieniem lokalnych wartości ciśnienia i naprężenia ścinającego. W zastosowaniach klinicznych bardzo istotny jest jednak czas obliczeń. Im ten czas jest krótszy, tym większa szansa na wykorzystanie danej metody w praktyce. Ponadto w procesie diagnostycznym najważniejszą informacją jest poziom stężenia LDL w poszczególnych warstwach, a nie dokładny profil stężenia w każ-



Rysunek 5.6: Transport krwi w prawej tętnicy wieńcowej: (a) pole prędkości reprezentowane przez linie prądu, (b) pole ciśnienia, (c) ścienne naprężenie ścinające wyznaczone na podstawie pola prędkości.

dym punkcie. W takiej sytuacji przedstawiona powyżej metoda nie jest optymalna.

Jak pokazane zostało w poprzednim rozdziale, dla każdego poziomu ciśnienia transmuralnego istnieje jednoznaczna funkcja odwzorowująca naprężenie ścinające na stężenie LDL w poszczególnych warstwach ściany tętnicy. Wykorzystanie tej funkcji pozwoliło wyznaczyć stężenie LDL w poszczególnych warstwach tętni-



Rysunek 5.7: Powiększenie interesującego obszaru w pobliżu odejścia gałęzi marginalnej. (a-b) Naprężenie ścinające działające na ściankę naczynia. Na rysunkach zaznaczone są miejsca, dla których na rysunku (c) przedstawione są przekroje z zaznaczoną prędkością przepływu. (d) Linie prądu wraz z zaznaczonymi przekrojami przez pole prędkości. Dodatkowo strzałka wskazuje na powiązanie niskiej prędkości przepływu przy ścianie tętnicy RCA z niskim naprężeniem ścinającym działającym na tę ściankę.

cy bez konieczności wykonywania dla każdego punktu symulacji transportu LDL. Ze względu na charakterystykę procesu miażdżycowego najbardziej istotny jest poziom stężenia w błonie wewnętrznej oraz w wewnętrznej części błony środkowej.

Wyniki, które zostaną zaprezentowane w tym rozdziale zostały otrzymane tą uproszczoną metodą. Do otrzymanych poprzednio zależności stężenia w wybranych warstwach ściany tętnicy od ściennego naprężenia ścinającego dopasowane zostały funkcje opisujące tę relację. Uzyskane tą metodą zależności zostały wykorzystane do zamiany naprężenia ścinającego na poziom stężenia LDL. W podejściu tym dokładne profile stężenia LDL zostały wyznaczone jedynie w punktach, dla których obserwowana była największa akumulacja lipoprotein LDL. Pozwala to radykalnie zmniejszyć ilość wymaganych obliczeń.

### **Stężenie LDL w prawej tętnicy wieńcowej w warunkach fizjologicznego ciśnienia krwi**

Pierwszym rozważonym przypadkiem był transport lipoprotein LDL w ścianie tętnicy RCA dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 70 mmHg. Z analizy profili stężenia wynika, że model zaproponowany w tej pracy przewiduje akumulację LDL w błonie wewnętrznej dla niskich wartości naprężenia ścinającego. Dla wysokich wartości tego parametru stężenie LDL w ścianie naczynia jest niskie i wynosi 5% stężenia w świetle tętnicy. Te własności modelu przekładają się na stężenie LDL w prawej tętnicy wieńcowej pokazane na rysunku 5.8.

Na rysunku tym można zauważyć, jak niskie ścienne naprężenie ścinające wpływa na stężenie LDL w błonie wewnętrznej. W pobliżu miejsca odejścia gałęzi marginalnej, gdzie występują dwa punkty z bardzo niskim naprężeniem ścinającym stężenie LDL osiąga maksymalną wartość. Należy podkreślić, że obszary te są wyraźnie izolowane. Poza nimi poziom makromolekuł LDL zarówno w błonie wewnętrznej, jak i w całej ścianie jest bliski zeru.

Podobnie, jak podczas analizy wpływu czynników biomechanicznych na profile stężenia LDL, analiza stężenia w prawej tętnicy wieńcowej również została przeprowadzona z wykorzystaniem modeli referencyjnych. Wyniki obliczeń dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 70 mmHg z wykorzystaniem modelu czterowarstwowego z mniej przepuszczalną błoną sprężystą wewnętrzną pokazane są na rysunku 5.9. Natomiast dla modelu dwuwarstwowego wyniki przedstawione są na rysunku 5.10.

Porównując wyniki przewidziane przez poszczególne modele można zauważyć, że różnią się one znacząco poziomem stężenia w intymie. Jednak nie ma większych różnic, gdy poszczególne wyniki zostaną unormowane do maksymalnego stężenia w błonie wewnętrznej. Aby lepiej uwidocznić różnice między poszczególnymi wynikami, dla każdego modelu zostały wyznaczone dwa obszary wysokiego stężenia LDL. Pierwszy z nich reprezentuje obszar tętnicy, gdzie stężenie LDL przekracza 50% stężenia maksymalnego, a drugi to obszar gdzie to stężenie przekracza 30%. Rezultat tej operacji przedstawiony jest na rysunku 5.11.

Analiza tego zestawienia pokazuje różnice pomiędzy przewidywaniami poszczególnych modeli, choć są niewielkie, to jednak istnieją. Model zaproponowany w tej pracy przewiduje nieznacznie bardziej rozmyty charakter obszaru wysokiego stężenia LDL w błonie wewnętrznej. W przypadku obu modeli referencyjnych w obszarze wysokiego stężenia LDL występuje bardziej wyraźne maksimum. Należy jednak jeszcze raz podkreślić, że różnice te dla ciśnienia fizjologicznego są niewielkie.

**Stężenie LDL w prawej tętnicy wieńcowej w warunkach silnego nadciśnienia**

Z analizy profili stężenia LDL w ścianie tętnicy wynika, że model zaproponowany w tej rozprawie w przypadku nadciśnienia przewiduje akumulację LDL zarówno w błonie wewnętrznej, jak i w błonie środkowej. To w wewnętrznej części medii występuje maksymalny poziom stężenia LDL. Efekt ten nie występuje w modelach referencyjnych. Dlatego, mimo iż dla ciśnienia fizjologicznego nie było wyraźnych różnic w wyznaczonym przez wszystkie modele obszarze narażonym na akumulację lipoprotein LDL, dla nadciśnienia te różnice mogą być istotne. Na rysunku 5.12 przedstawione są wyniki uzyskane za pomocą modelu zaproponowanego w tej pracy. Stężenie LDL w błonie wewnętrznej oraz w błonie środkowej prawej tętnicy wieńcowej porównane zostały tam ze stężeniem LDL w intymie dla fizjologicznego ciśnienia.

Porównując stan niskiego ciśnienia krwi ze stanem nadciśnienia widać, że podwyższone ciśnienie krwi wpływa na znaczne zwiększenie stężenia LDL w całej ścianie tętnicy. Stężenie w intymie dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 160 mmHg nawet dla wysokich wartości WSS jest niewiele mniejsze niż maksymalne stężenie w warunkach fizjologicznych. Jest to około dwudziestokrotny wzrost stężenia lipoprotein LDL. Z drugiej strony jednak, maksymalne stężenie w tej warstwie w punkcie minimalnego naprężenia ścinającego wzrasta jedynie o 20% w stosunku do stanu fizjologicznego. Nadciśnienie powoduje więc, że poziom stężenia LDL w intymie staje się bardzo wyrównany, niezależnie od wartości naprężenia ścinającego działającego na ściankę tętnicy.

Nieco inaczej wygląda sytuacja w błonie wewnętrznej. Główna różnica między stanem prawidłowego ciśnienia krwi, a nadciśnieniem tkwi bowiem w pojawiającej się w tym przypadku akumulacji lipoprotein LDL w błonie środkowej. Dla przypadku fizjologicznego stężenie LDL w wewnętrznej części medii jest równe stężeniu w intymie. Wyjątkiem są jedynie skrajnie niskie wartości naprężenia ścinającego ( $\tau_w < 0.01$  Pa). W warunkach podwyższonego ciśnienia krwi obserwowany jest znaczny wzrost stężenia w błonie wewnętrznej, który jest równie znaczący dla dużych wartości naprężenia ścinającego, jak i dla małych.

Pojawienie się podwyższonego stężenia lipoprotein LDL w całej ścianie tętnicy jest interesującym zagadnieniem. Gdyby wysokie stężenie lipoprotein LDL było warunkiem wystarczającym dla powstania złogów miażdżycowych, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmiany takie pojawiałyby się niezależnie od rozkładu naprężeń ścinających. Jednak zjawisko takie nie jest obserwowane w doświadczeniach.

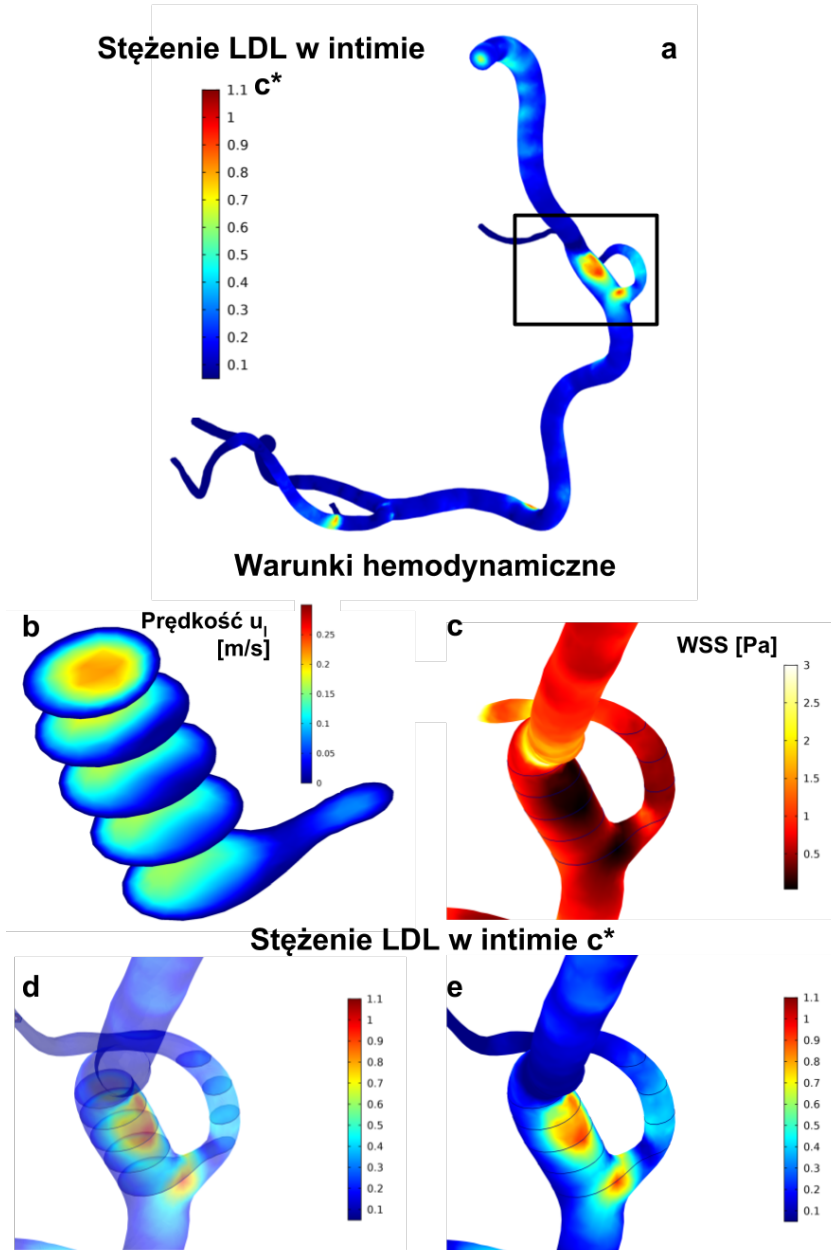
Podwyższone stężenie LDL w medii obserwowane jest jedynie w modelu zaproponowanym w tej pracy. W obu modelach referencyjnych ciśnienie wpływa jedynie na wzrost stężenia LDL w błonie wewnętrznej. Dla modeli tych przeprowadzona została analiza stężenia LDL w intymie z frakcją nieszczelnych połączeń zależną

od ciśnienia i bez tej zależności. Wyniki dla modelu czterowarstwowego ze słabo przepuszczalną błoną sprężystą wewnętrzną, czyli z parametrami pochodzącymi z modelu Chunga i Vafaiego pokazane są na rysunku 5.13.

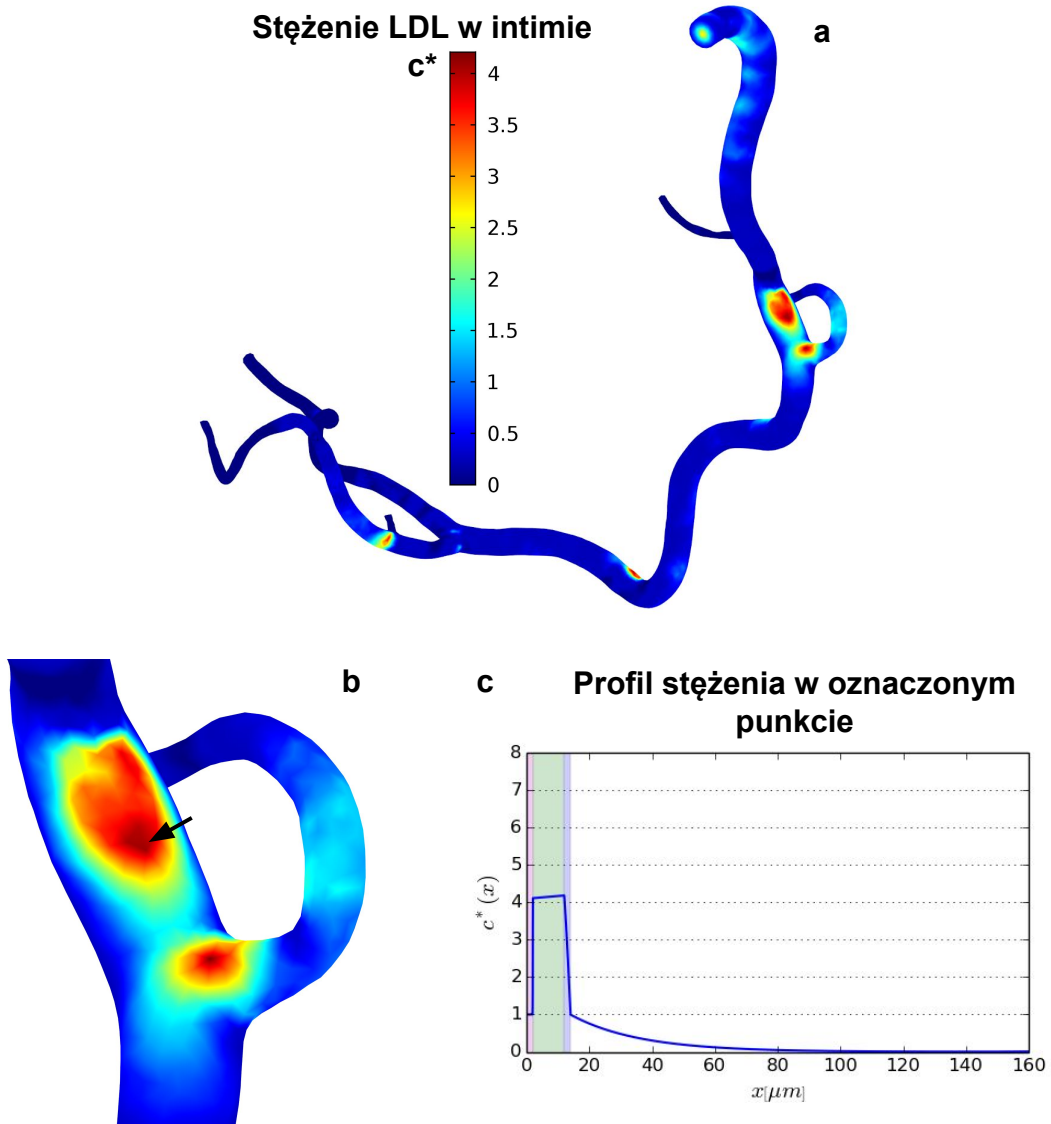
Można zauważyć, że w przypadku zaniedbania w modelowaniu efektu pojawienia się dodatkowych nieszczelnych połączeń między komórkami śródbłónka, dla tętnicy RCA zmienia się jedynie amplituda stężenia LDL w intymie. Kształt obszaru o wysokim stężeniu makromolekuł pozostaje niezmieniony. Uwzględnienie zwiększonej frakcji nieszczelnych połączeń w istotny sposób wpływa na stężenie LDL w błonie wewnętrznej w warunkach nadciśnienia. Podobnie jak dla proponowanego modelu, w najmniejszym stopniu zmienia się stężenie LDL w punkcie niskiego naprężenia ścinającego. W symulacji z parametrami pochodzącymi z pracy Chunga i Vafaiego ta zmiana jest jeszcze mniejsza, niż w opracowanym modelu. Mimo iż uwzględnienie frakcji nieszczelnych połączeń nie wpływa na obszar największego stężenia LDL, to obszar gdzie to stężenie jest na średnim poziomie został znacznie poszerzony. Dodatkowo, istotnie wzrosło stężenie LDL w błonie wewnętrznej w miejscach, gdzie wartość WSS była duża. Stężenia, które bez uwzględnienia dodatkowej frakcji nieszczelnych połączeń było bliskiego zeru, po jej uwzględnieniu osiąga wartość dwukrotnie większą, niż w świetle tętnicy. Podsumowując, niezmodyfikowany model Chunga i Vafaiego przewiduje wzrost stężenia LDL w intymie jedynie w obszarze niskiego naprężenia ścinającego. Gdy model został uzupełniony o zależną od ciśnienia frakcję nieszczelnych połączeń wzrost stężenia został zaobserwowany także w pozostałym obszarze prawej tętnicy wieńcowej.

Ostatnim przeanalizowanym przypadkiem było stężenie LDL w błonie wewnętrznej przewidziane przez model dwuwarstwowy. Wyniki uzyskane w oparciu o ten model pokazane są na rysunku 5.14. Podobnie, jak dla poprzedniego modelu referencyjnego, na rysunku tym porównane są wyniki uzyskane z frakcją nieszczelnych połączeń zależną od ciśnienia i bez tej zależności.

Jak widać, gdy zależność frakcji nieszczelnych połączeń od ciśnienia zostanie pominięta, wyznaczone w obliczeniach stężenie LDL w intymie jest zbliżone do stężenia w warunkach prawidłowego ciśnienia krwi. Nadciśnienie wpływa jedynie na poziom stężenia LDL w obszarze niskiego naprężenia ścinającego. Gdy natomiast w modelu opartym o dwuwarstwowy opis ściany tętnicy zostanie uwzględniona dodatkowa frakcja nieszczelnych połączeń stężenie LDL w całej ścianie tętnicy znacząco wzrasta. W odróżnieniu jednak od modeli czterowarstwowych stężenie LDL w całej tętnicy RCA wzrasta o stałą wartość w stosunku do wyników otrzymanych dla ciśnienia fizjologicznego

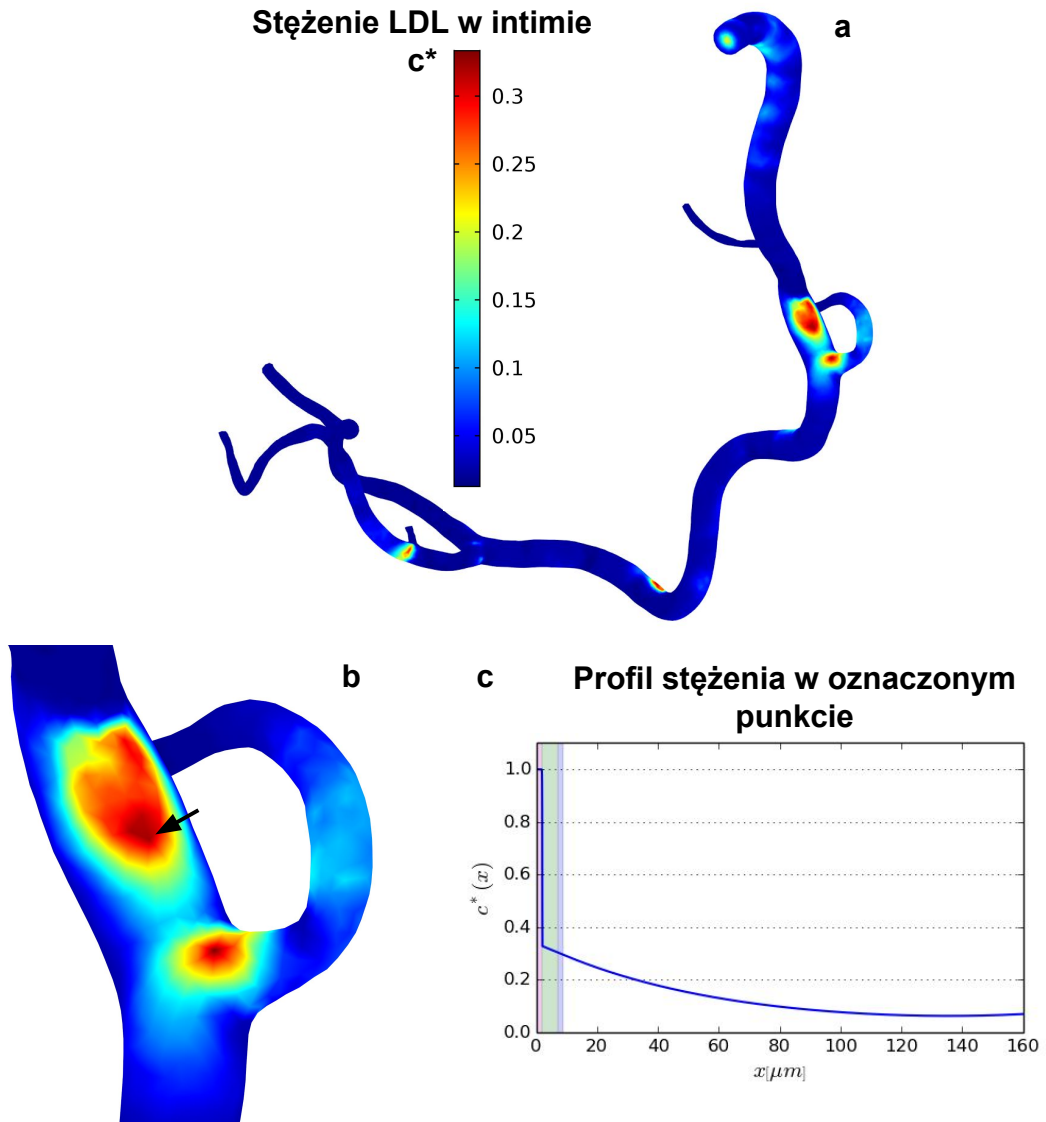


Rysunek 5.8: (a) Względne stężenie LDL w błonie wewnętrznej prawej tętnicy wieńcowej w warunkach fizjologicznego ciśnienia krwi ( $\Delta P = 70 \text{ mmHg}$ ). Ramką zaznaczony został interesujący obszar, w którym występują dwa punkty akumulacji LDL. (b) Profile prędkości krwi w obszarze niskiego WSS. Płaszczyzny, przez które wykonane są przekroje zostały zaznaczone na pozostałych rysunkach. (c) Rozkład naprężenia ścinającego działające na ściankę tętnicy w zaznaczonym obszarze. (d-e) Rozkład względnego stężenia LDL w błonie wewnętrznej tętnicy RCA.

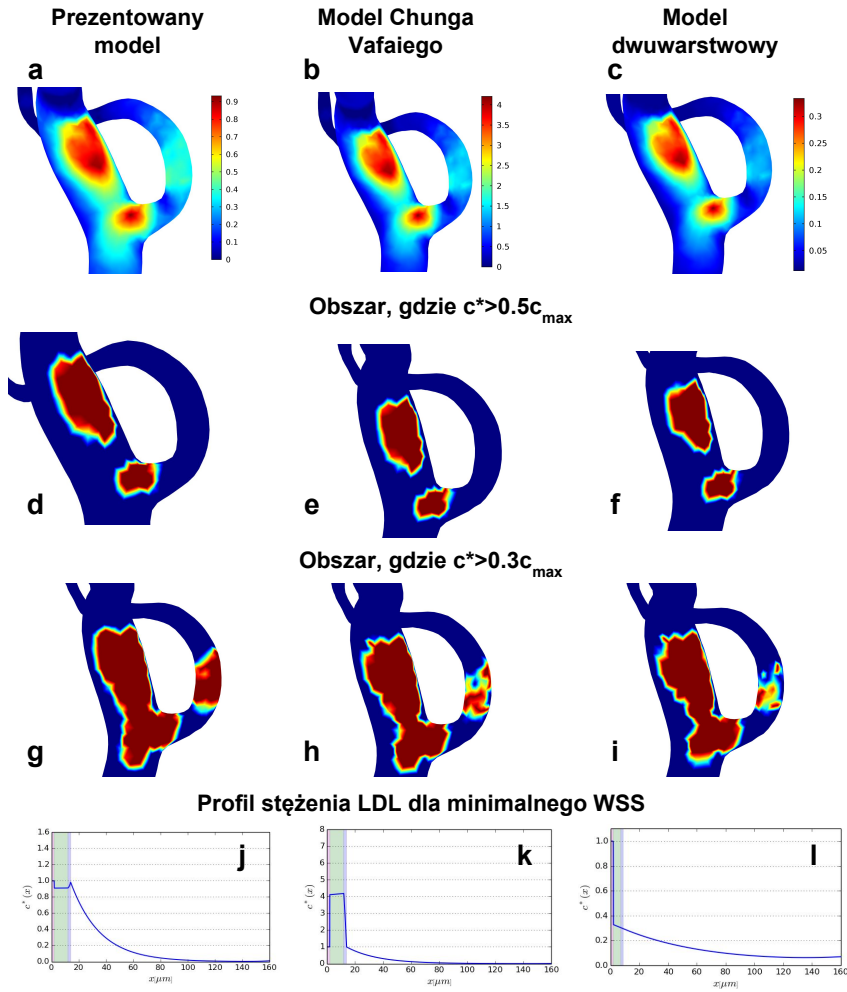


Rysunek 5.9: Względne stężenie LDL w błonie wewnętrznej prawej tętnicy wieńcowej dla czterowarstwowego modelu referencyjnego. Wyniki otrzymane zostały z wykorzystaniem parametrów transportu ściany naczynia zaproponowanych przez Chunga i Vafaiego w [170]. (a) Wyniki dla całej tętnicy. (b) Powiększenie interesującego obszaru w rejonie odejścia gałęzi marginalnej. Strzałką oznaczony został punkt, w którym stężenie osiąga maksymalną, a naprężenie ścinające minimalną wartość ( $\tau_w = 0.005$  Pa). (c) Profil stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy w zaznaczonym punkcie. Skala kolorów jest taka sama zarówno dla całej tętnicy, jak i dla powiększonego obszaru.

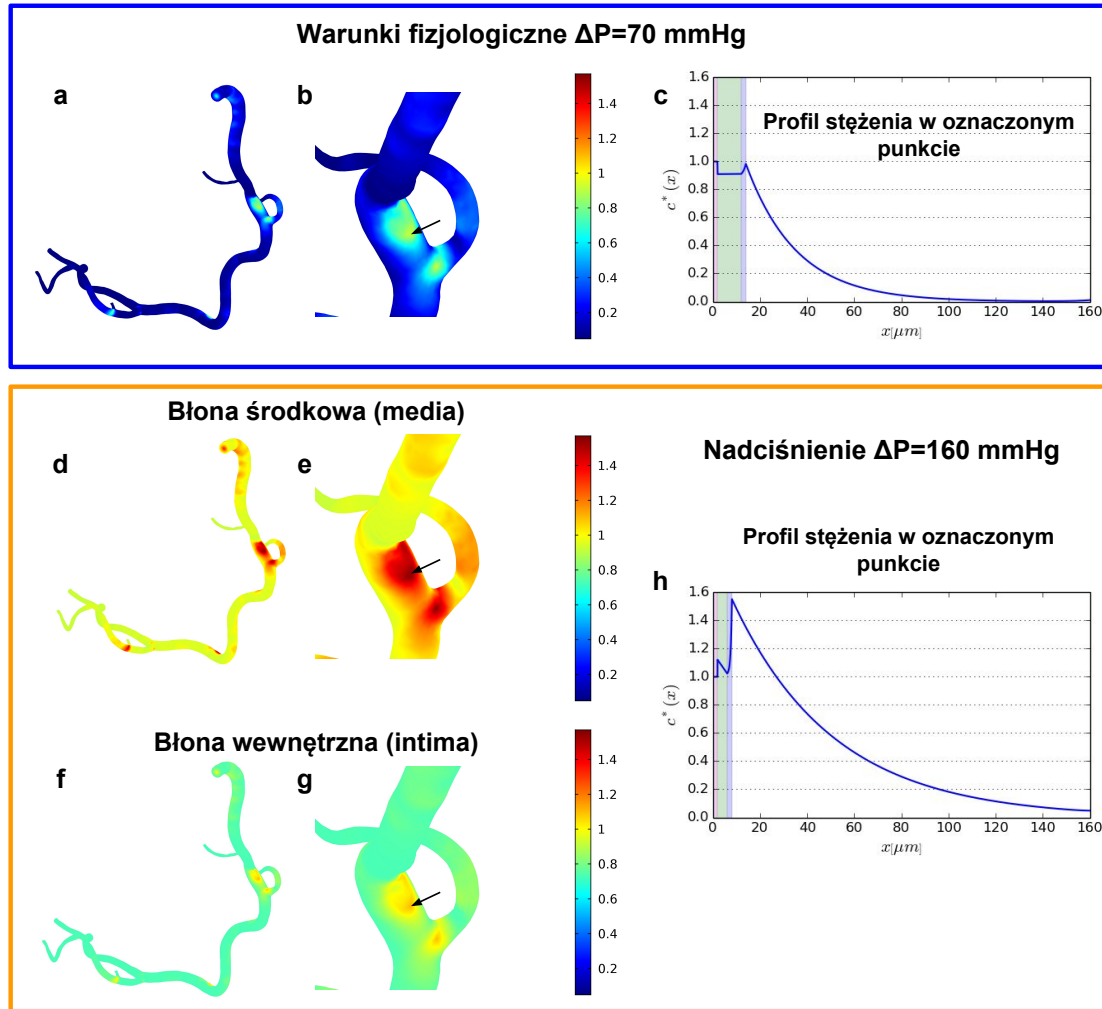




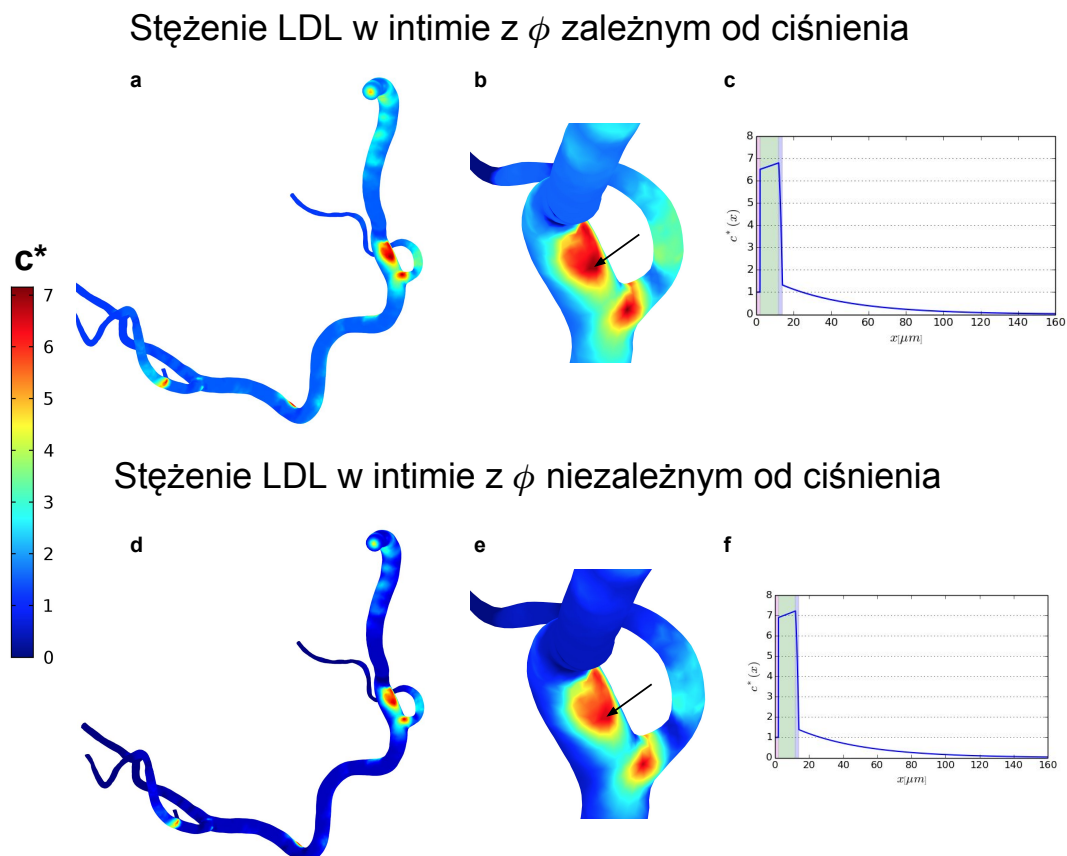
Rysunek 5.10: Względne stężenie LDL w błonie wewnętrznej prawej tętnicy wieńcowej dla dwuwarstwowego modelu referencyjnego. Wyniki otrzymane zostały z wykorzystaniem parametrów transportu ściany naczynia zaproponowanych przez Olgaca w [12]. (a) Wyniki dla całej tętnicy. (b) Powiększenie interesującego obszaru w rejonie odejścia gałęzi marginalnej. Strzałką oznaczony został punkt, w którym stężenie osiąga maksymalną, a naprężenie ścinające minimalną wartość ( $\tau_w = 0.005$  Pa). (c) Profil stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy w zaznaczonym punkcie. Legenda dotyczy względnego stężenia LDL zarówno całej tętnicy, jak i powiększonego obszaru.



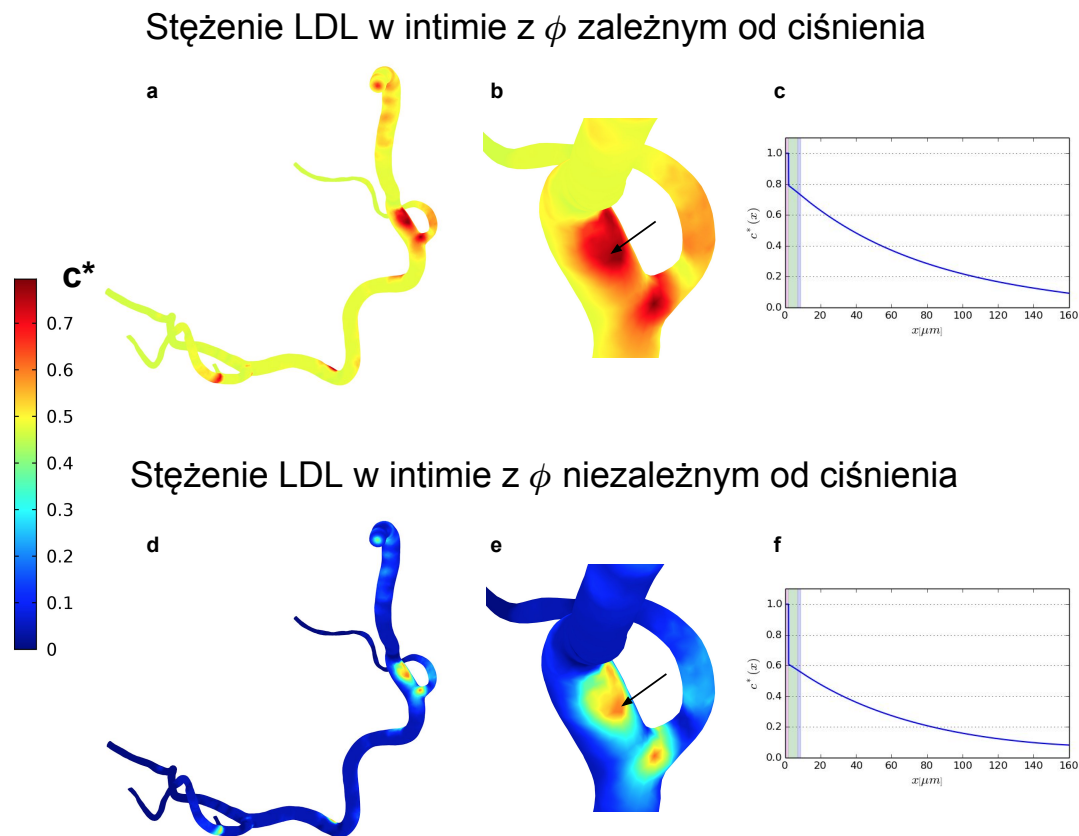
Rysunek 5.11: Porównanie kształtu obszaru o podwyższonym stężeniu LDL dla zaproponowanego modelu oraz dla dwóch modeli referencyjnych: modelu czterowarstwowego z mniej przepuszczalną błoną sprężystą wewnętrzną oraz modelu dwuwarstwowego. (a-c) Stężenie LDL w intymie w obszarze odejścia gałęzi marginalnej dla trzech rozważanych modeli. (d-f) Powierzchnia obszaru, dla którego stężenie w intymie przekracza 50% stężenia maksymalnego przewidzianego przez dany model. (g-i) Powierzchnia obszaru, dla którego stężenie w intymie przekracza 30% stężenia maksymalnego przewidzianego przez dany model. (j-l) Profile względnego stężenia LDL przewidziane przez poszczególne modele dla minimalnej wartości WSS ( $\tau_w = 0.005$  Pa).



Rysunek 5.12: Porównanie względnego stężenia LDL w prawej tętnicy wieńcowej w warunkach fizjologicznych oraz w przypadku wystąpienia u pacjenta nadciśnienia. (a-b) Względne stężenie LDL w błonie wewnętrznej w warunkach fizjologicznych. Na powiększonym obszarze zaznaczone jest miejsce odejścia gałęzi marginalnej. Strzałką oznaczony został punkt, w którym stężenie osiąga maksymalną, a naprężenie ścinające minimalną wartość. (c) Profil względnego stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy wyznaczony w punkcie najmniejszego WSS ( $\tau_w = 0.005$  Pa). (d-e) Analogiczny rozkład stężenia LDL w intymie dla silnego nadciśnienia. (f-g) Względne stężenie LDL w medii dla stanu silnego nadciśnienia. (h) Profil względnego stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy wyznaczony w punkcie najmniejszego WSS dla warunków nadciśnienia. Skala kolorów jest taka sama na wszystkich wykresach.



Rysunek 5.13: Stężenie LDL w błonie wewnętrznej prawej tętnicy wieńcowej przewidziane przez model referencyjny z parametrami transportu zaczerpniętymi z pracy Chunga i Vafaiego [170]. (a-c) Wyniki uzyskane z uwzględnieniem zależnej od ciśnienia frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$ . (d-e) Wyniki uzyskane bez uwzględnienia tej zależności, z  $\phi = 5 \times 10^{-4}$ . Dla poszczególnych grup przedstawione jest stężenie w całej prawej tętnicy wieńcowej (a i d) oraz w obszarze odejścia gałęzi marginalnej (b i e). Ponadto pokazane są profile względnego stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy, w punkcie minimalnego WSS, gdzie  $\tau_w = 0.005$  Pa (c i f).



Rysunek 5.14: Stężenie LDL w błonie wewnętrznej prawej tętnicy wieńcowej przewidziane przez dwuwarstwowy model referencyjny z parametrami transportu zaczerpniętymi z pracy Olgaca [12]. (a-c) Wyniki uzyskane z uwzględnieniem zależnej od ciśnienia frakcji nieszczelnych połączeń  $\phi$ . (d-e) Wyniki uzyskane bez uwzględnienia tej zależności, z  $\phi = 5 \times 10^{-4}$ . Dla poszczególnych grup przedstawione jest stężenie w całej prawej tętnicy wieńcowej (a i d) oraz w obszarze odejścia gałęzi marginalnej (b i e). Ponadto pokazane są profile względnego stężenia LDL wewnątrz ściany tętnicy, w punkcie minimalnego WSS, gdzie  $\tau_w = 0.005$  Pa (c i f).

## 6 Wnioski i podsumowanie

W ramach przedstawionej rozprawy doktorskiej przeanalizowana została możliwość efektywnego i zgodnego z eksperymentem modelowania transportu lipoprotein LDL we wnętrzu ściany tętnicy. Zagadnienie to jest istotne ze względu na potencjalnie istotną rolę symulacji komputerowych zarówno w badaniach nad początkami miażdżycy, jak i w zastosowaniach klinicznych. Aby jednak modelowanie komputerowe mogło zostać w przyszłości wykorzystane w diagnostyce pacjentów, ważna jest nie tylko wiarygodność otrzymywanych wyników oraz szeroki zakres uwzględnionych w nim zjawisk, ale też krótki czas obliczeń.

W pracy zaproponowany został model procesu przenikania makromolekuł LDL do ściany tętnicy, który spełnia powyższe wymagania. Jest on oparty na czterowarstwowym opisie ściany naczynia krwionośnego przedstawionym przez Ning Yanga i Kambiza Vafaiego w [54]. Z pracy tej zaczerpnięta została koncepcja potraktowania ściany tętnicy, jako ośrodka złożonego z czterech jednorodnych warstw porowatych. W warstwach tych transport LDL opisany jest lokalnie uśrednionym równaniem dyfuzji-adwekcji-reakcji. Parametry występujące w równaniu zostały wyznaczone w oparciu o budowę tkanek tworzących poszczególne warstwy ściany tętnicy.

Podejście wielowarstwowe do opisu ściany naczynia krwionośnego najlepiej oddaje rzeczywiste własności tego skomplikowanego ośrodka. Jednak główną przeszkodą dla powszechnego wykorzystania tego modelu jest jego stopień skomplikowania. Trójwymiarowe modelowanie transportu LDL w ścianie tętnicy, która opisana jest modelem czterowarstwowym wymaga dużej mocy obliczeniowej. Ponadto, wykorzystanie modelu wielowarstwowego znacznie wydłuża czas obliczeń, w stosunku do modelowania jednowarstwowego.

W czasie analizy możliwości teoretycznego opisu transportu LDL wewnątrz ściany tętnicy postawiona została hipoteza mówiąca, że uwzględnienie warstwowej struktury naczynia krwionośnego jest ważniejsze niż uwzględnienie dokładnej wymiarowości rozważanego procesu. Z tego względu, w zaproponowanym podejściu dwuwymiarowy model czterowarstwowy został uproszczony do jednego wymiaru. Przedstawione w tej rozprawie porównanie wyników modelowania dwuwymiarowego i jednowymiarowego wskazuje na poprawność tego podejścia. Ogromną zaletą zastosowanego uproszczenia jest możliwość uwzględnienia wewnętrznej struktury ściany tętnicy przy stosunkowo niewielkim nakładzie obliczeniowym.

Ograniczenie znanego z literatury modelu czterowarstwowego do jednego wymiaru, choć znaczące, nie jest jednak najważniejszą modyfikacją wcześniejszego

podejścia. Głównym elementem stworzonego modelu, który wyróżnia podejście zaproponowane w tej rozprawie, jest wprowadzenie do modelowania czynników biomechanicznych. Zmiana ta jest niezmiernie istotna, gdyż badania nad miażdżycą wskazują na silne powiązanie procesów akumulacyjnych zachodzących w ścianie tętnicy z warunkami hemodynamicznymi panującymi w jej świetle.

Wyróżnionymi czynnikami biomechanicznymi są naprężenie ścinające działające na ściankę tętnicy oraz nadciśnienie tętnicze. Z tych dwóch czynników jedynie nadciśnienie było uwzględniane w niektórych modelach czterowarstwowych, choć i jego rola była znacznie ograniczona. Nowością wprowadzoną do stworzonego modelu było powiązanie ilości nieszczelnych połączeń występujących w śródbłonku z trzema czynnikami: naprężeniem ścinającym, ciśnieniem krwi oraz z czasem narażenia ściany tętnicy na działanie nadciśnienia. Wzrost frakcji nieszczelnych połączeń był jak dotąd ujęty jedynie w modelu jednowarstwowym, ale i w tym modelu zależał jedynie od naprężenia WSS. W literaturze nie został opisany model pozwalający uwzględnić jednocześnie niskie naprężenie ścinające, ciśnienie tętnicze krwi oraz warstwową strukturę naczyń krwionośnych.

Aby potwierdzić wiarygodność uzyskiwanych wyników, stworzony model został zweryfikowany w oparciu o wyniki eksperymentalne. Należy podkreślić, że metoda weryfikacji zastosowana w tej pracy różni się od metod stosowanych dotychczas. Położono bowiem nacisk na dokładne odwzorowanie warunków eksperymentu i porównanie odpowiadających sobie wielkości. W dotychczasowych pracach stacjonarny profil stężenia LDL w tkance porównywany był ze średnim stężeniem LDL w plasterkach tkanki, wyznaczonym po trzydziestominutowej inkubacji w roztworze znaczonego LDL. Zauważono, że dla niektórych przypadków bezpośrednie porównanie tych dwóch wielkości prowadzi do błędnych wniosków. Aby tego uniknąć, podczas symulacji i analizy wyników odtworzony został zarówno czas wnikania molekuł do ściany, jak i procedura podziału tkanki na plasterki. Przeprowadzona tą metodą weryfikacja stworzonego modelu wykazała bardzo dobrą zgodność wyników z obserwacjami eksperymentalnymi.

Wyniki uzyskane w modelowaniu pozwalają przeanalizować wpływ różnych czynników na stężenie lipoprotein LDL w ścianie naczyń. Aby mieć odniesienie do innych, opisywanych w literaturze modeli analiza ta została wykonana również dla dwóch modeli referencyjnych: modelu czterowarstwowego z mniej przepuszczalną błoną sprężystą wewnętrzną oraz modelu dwuwarstwowego, który jest odpowiednikiem modelu jednowarstwowego, ze śródbłonkiem, jako warunkiem brzegowym.

Dla fizjologicznych warunków, czyli dla ciśnienia transmuralnego wynoszącego 70 mmHg i wysokiego naprężenia ścinającego, które wynosi około 2.5 Pa stężenie makromolekuł LDL w ścianie tętnicy jest bardzo małe i wynosi zaledwie około 5% stężenia w świetle naczyń krwionośnych. Zarówno prezentowany model, jak i oba modele referencyjne przewidują średnie stężenie LDL w ścianie tętnicy na

podobnym poziomie. W zależności jednak od przyjętych parametrów rozkład tego stężenia w ścianie tętnicy jest nieco inny. Dla modeli czterowarstwowych profil stężenia LDL ma charakter schodkowy, wynikający ze zwiększonego stężenia LDL w błonie wewnętrznej. Poziom stężenia lipoprotein LDL w tej warstwie zależy od przyjętych parametrów błony sprężystej wewnętrznej. W modelu Chunga i Vafaiego warstwa ta jest dużo mniej przepuszczalna niż w proponowanym modelu. Z tego względu otrzymane na jego podstawie stężenie LDL w intymie jest czterokrotnie wyższe niż przewidziane przez model z bardziej przepuszczalnym IEL. Z drugiej strony model dwuwarstwowy, który nie uwzględnia istnienia błony sprężystej wewnętrznej przewiduje podobny rozkład makromolekuł w całej ścianie tętnicy. Oba skrajne podejścia, reprezentowane przez modele referencyjne, wpływają na pogorszenie zgodności wyników z doświadczeniem.

Jednoczesne uwzględnienie w modelowaniu warstwowej budowy naczynia krwionośnego oraz wpływu niskiego WSS na parametry śródbłónka pozwoliło po raz pierwszy odtworzyć w modelowaniu zjawisko akumulacji LDL w błonie wewnętrznej. Spadek naprężenia ścinającego powoduje, że obserwowane w warunkach fizjologicznych niskie stężenie LDL w ścianie tętnicy znacznie wzrasta. W zależności od przyjętych parametrów błony sprężystej wewnętrznej, otrzymane stężenie LDL w intymie w warunkach niskiego WSS może być od 20 do 30 razy większe niż dla fizjologicznie wysokich wartości naprężenia ścinającego.

Drugim omawianym zagadnieniem był wpływ nadciśnienia na procesy akumulacyjne zachodzące w ścianie tętnicy. Opierając się na obserwacjach eksperymentalnych wiadomo, że nadciśnienie wpływa na znaczne zwiększenie stężenia LDL w ścianie tętnicy. Analiza modeli referencyjnych pokazała jednak, że żaden ze znanych dotychczas opisów nie przewiduje takiego efektu.

Dopiero uwzględnienie mechanicznej degradacji śródbłónka, związanej z naprężeniem rozciągającym działającym na ściankę tętnicy umożliwia uzyskanie wyników zgodnych z eksperymentami. Ponadto szersza analiza pokazała, że reakcja ściany naczynia nie jest natychmiastowa. Nowe nieszczelne połączenia w warstwie śródbłónka powstają bowiem w ciągu pierwszej godziny narażenia ściany na działanie podwyższonego ciśnienia krwi. Uwzględnienie w modelowaniu kompresji błony wewnętrznej wpływa dodatkowo na poprawę zgodności modelowania z doświadczeniem.

Gdy do efektów związanych z nadciśnieniem dołączą efekty wywołane niskim naprężeniem ścinającym pojawia się zjawisko, które nie występuje w przypadku niskiego ciśnienia tętniczego. Punkt najwyższego stężenia LDL przesuwają się w tym przypadku do błony środkowej. Można przypuszczać, że w takiej sytuacji zmiana miażdżycowa będzie ulokowana w głębszej części błony wewnętrznej lub w wewnętrznej części błony środkowej.

Porównanie z referencyjnym modelem czterowarstwowym pokazało, że model



czterowarstwowy z bardziej przepuszczalną warstwą IEL lepiej oddaje rzeczywiste własności ściany tętnicy. Akumulacja lipoprotein LDL w błonie wewnętrznej, przewidziana przez model Chunga i Vafaiego była zbyt silna.

Model dwuwarstwowy, który nie uwzględnia wewnętrznej struktury ściany naczynia krwionośnego, również przewiduje wyniki, które odbiegają od rzeczywistości. Wyjątkiem jest stan nadciśnienia. Gdy naprężenie ścinające jest wysokie, model ten z bardzo dobrą dokładnością przewiduje wynik eksperymentu. W tym przypadku bowiem parametry trzech pierwszych warstw mają podobne wartości. Dopasowane parametry warstwy oporowej w modelu dwuwarstwowym nie reprezentują więc w tym przypadku samego śródbłónka, lecz połączone endotelium, intymę i IEL. Model dwuwarstwowy nie nadaje się jednak do modelowania stanu niskiego naprężenia ścinającego. W modelu tym nie mogą bowiem zostać uchwycone efekty gromadzenia lipoprotein w błonie wewnętrznej. Brak drugiej warstwy oporowej powoduje, że zwiększona ilość makromolekuł LDL, która przechodzi przez śródbłonek narażony na działanie niskiego WSS, rozkłada się równomiernie w całej modelowej ścianie naczynia krwionośnego.

Przeprowadzona analiza przypadku klinicznego pokazała natomiast, że mimo iż trzy rozważane modele przewidują znacząco różne profile stężenia LDL w ścianie tętnicy, to względny rozkład tego stężenia wewnątrz ściany prawej tętnicy wieńcowej jest w każdym przypadku bardzo podobny. Niewielkie różnice wydają się nie mieć znaczenia klinicznego. Musi jednak zostać spełniony jeden warunek, w modelach tych muszą zostać uwzględnione zależności parametrów śródbłónka od czynników biomechanicznych. Należy zauważyć, że zaproponowana metoda analizy stężenia wewnątrz ściany tętnicy nie spowodowała wzrostu złożoności problemu, w stosunku do wyznaczania transportu hemodynamicznego w prawej tętnicy wieńcowej.

Wyniki otrzymane w modelowaniu pozwalają na wyciągnięcie wniosków o charakterze procesów akumulacyjnych zachodzących w ścianie tętnicy. Mimo, iż wykorzystany model charakteryzuje się bardzo dobrą zgodnością z eksperymentami, na obecnym etapie są to jedynie hipotezy, które wymagają dalszego potwierdzenia.

Po pierwsze, bazując na porównaniu podejścia czterowarstwowego z dwuwarstwowym można stwierdzić, że gromadzenie cząsteczek LDL wynika bezpośrednio z warstwowej struktury ściany naczyń krwionośnych. Jednak proces ten wywołany jest przez czynniki biomechaniczne. Oznacza to, że zarówno, warstwowa struktura ściany tętnicy, jak i czynniki hemodynamiczne nie mogą zostać pominięta w modelowaniu transportu lipoprotein LDL wewnątrz ściany tętnicy.

Ponadto, pojawienie się w przypadku nadciśnienia wysokiego stężenia LDL w ścianie tętnicy dla wysokich wartości naprężenia ścinającego prowadzi do ciekawego wniosku o roli zarówno akumulacji lipoprotein LDL, jak i niskiego WSS w procesie powstawania złogów miażdżycowych. Widać bowiem, że sam wzrost stężenia

w ścianie tętnicy nie jest równoznaczny z powstaniem złogu miażdżycowego. Wysokie stężenie LDL wydaje się więc być warunkiem koniecznym, lecz niewystarczającym dla powstania blaszki miażdżycowej. Muszą pojawić się dodatkowe czynniki, które zainicjują procesy aterogenne. Ponieważ blaszki miażdżycowe powstają jedynie w miejscach niskiego WSS można przypuszczać, że czynniki te związane są z mechanotransdukcją, czyli reakcją ściany naczynia na naprężenie ścinające. Obniżanie stężenia cholesterolu we krwi nie spowoduje zatrzymania procesu powstawania złogów miażdżycowych, a jedynie opóźnia ten proces. Gdyby natomiast możliwe było miejscowe ograniczenie czynnika wywołanego niskim WSS, nawet w miejscach, gdzie stężenie LDL byłoby wysokie nie powstałyby blaszki miażdżycowe.

Dodatkową obserwacją jest pojawienie się zwiększonego gromadzenia lipoprotein LDL w błonie środkowej w przypadku, gdy ściana narażona jest jednocześnie na niskie naprężenie ścinające i na nadciśnienie. Zjawisko to może tłumaczyć, dlaczego u osób, u których miażdżyca pojawiła się jednocześnie z nadciśnieniem, złogi miażdżycowe mają bardziej stabilny charakter.

Podsumowując można stwierdzić, że możliwe jest efektywne modelowanie transportu lipoprotein LDL przez ścianę tętnicy. Wykorzystanie dla tego ośrodka teorii porów oraz modelu macierzy włókien pozwoliło na uzyskanie parametrów ściany tętnicy, dla których otrzymane profile stężenia LDL są w bardzo dobrej zgodności z obserwowanymi eksperymentalnie. Uwzględnienie w modelowaniu czynników hemodynamicznych jest kluczowe, dla analizy rzeczywistych procesów akumulacyjnych zachodzących w ścianie tętnicy.

Istnieją jednak pewne efekty, które nie zostały ujęte w proponowanym modelu. Efekty te, to polaryzacja stężenia LDL na granicy światła naczynia i śródbłonna oraz poprzeczne rozchodzenie się lipoprotein w ścianie tętnicy. Należy jednak podkreślić, że wpływ tych efektów na profil stężenia LDL w ścianie tętnicy i wynosi jedynie kilka procent. Z drugiej strony uproszczenie modelowania do jednego wymiaru pozwoliło wielokrotnie przyspieszyć obliczenia. Otwiera to drogę do wykorzystania zaproponowanego modelowania w praktyce klinicznej. W dalszej pracy symulacje transportu LDL powinny zostać przeprowadzone dla większej ilości pacjentów. Szczególnie interesująca wydaje się analiza przypadku pacjenta ze zdiagnozowaną miażdżycą. W procesie segmentacji ściany tętnicy możliwe jest usunięcie blaszki miażdżycowej. Analiza transportu LDL dla tak zrekonstruowanej geometrii pozwoliłaby potwierdzić, czy stworzony model przewiduje prawidłowo położenie blaszek miażdżycowych. Ponadto porównanie wyników symulacji przeprowadzonej dla pacjenta chorego na miażdżycę z analizą przeprowadzoną dla osoby zdrowej. Badania te wymagają jednak usprawnienia procedury rekonstrukcji geometrii tętnic wieńcowych. Obiecujące wydaje się być wykorzystanie w tym celu uczenia maszynowego i sieci neuronowych.

## 7 Podziękowania

Pragnę podziękować wszystkim, bez których niniejsza praca nie powstałaby: promotorowi dr. hab. Marcinowi Kosturowi za wszelką udzieloną pomoc, cenne wskazówki i życzliwość; Aleksandrze Słapik za udzieloną pomoc; mężowi i synowi za cierpliwość, wyrozumiałość i wsparcie.

Praca powstała przy wsparciu projektów TWING i FORSZT współfinansowanych przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Narodowego Centrum Nauki (grant NCN2014/15/B/ST7/05271).

## Bibliografia

- [1] S. S. Chugh, K. Reinier, C. Teodorescu, A. Evanado, E. Kehr, M. Al Samara, R. Mariani, K. Gunson, J. Jui, Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications, *Progress in cardiovascular diseases* 51 (3) (2008) 213–228.
- [2] S. S. Chugh, J. Jui, K. Gunson, E. C. Stecker, B. T. John, B. Thompson, N. Ilias, C. Vickers, V. Dogra, M. Daya, et al., Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community, *Journal of the American College of Cardiology* 44 (6) (2004) 1268–1275.
- [3] M. A. Rosenberg, F. L. Lopez, P. Bůžková, S. Adabag, L. Y. Chen, N. Sotoodehnia, R. A. Kronmal, D. S. Siscovick, A. Alonso, A. Buxton, et al., Height and risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities and Cardiovascular Health studies, *Annals of epidemiology* 24 (3) (2014) 174–179.
- [4] R. W. Mahley, Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology, *Science* 240 (4852) (1988) 622–630.
- [5] S. Kim, Influence of biomechanical force and mass transfer on the progression of atherosclerosis in human carotid arteries.
- [6] L. M. Cancel, A. Fitting, J. M. Tarbell, In vitro study of ldl transport under pressurized (convective) conditions, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 293 (1) (2007) H126–H132.
- [7] S.-J. Lin, K.-M. Jan, S. Weinbaum, S. Chien, Transendothelial transport of low density lipoprotein in association with cell mitosis in rat aorta., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 9 (2) (1989) 230–236.
- [8] G. Meyer, A. Tedgui, et al., Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall, *Circulation research* 79 (3) (1996) 532–540.
- [9] R. G. Tompkins, M. L. Yarmush, J. Schnitzer, C. K. Colton, K. A. Smith, M. B. Stemerman, Low-density lipoprotein transport in blood vessel walls

- of squirrel monkeys, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 257 (2) (1989) H452–H464.
- [10] P. A. Curmi, L. Juan, A. Tedgui, Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall., *Circulation research* 66 (6) (1990) 1692–1702.
- [11] G. A. Truskey, W. L. Roberts, R. A. Herrmann, R. A. Malinauskas, Measurement of endothelial permeability to 125i-low density lipoproteins in rabbit arteries by use of en face preparations., *Circulation Research* 71 (4) (1992) 883–897.
- [12] U. Olgac, V. Kurtcuoglu, D. Poulikakos, Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 294 (2) (2008) H909–H919.
- [13] N. Sun, N. B. Wood, A. D. Hughes, S. A. Thom, X. Y. Xu, Effects of transmural pressure and wall shear stress on LDL accumulation in the arterial wall: a numerical study using a multilayered model, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 292 (6) (2007) H3148–H3157.
- [14] D. Giugliano, A. Ceriello, G. Paolisso, Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?, *Metabolism* 44 (3) (1995) 363–368.
- [15] M. Dabagh, P. Jalali, J. M. Tarbell, The transport of LDL across the deformable arterial wall: the effect of endothelial cell turnover and intimal deformation under hypertension, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 297 (3) (2009) H983.
- [16] L. Ai, K. Vafai, A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 49 (9) (2006) 1568–1591.
- [17] M. Khakpour, K. Vafai, Effects of gender-related geometrical characteristics of aorta–iliac bifurcation on hemodynamics and macromolecule concentration distribution, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 51 (23) (2008) 5542–5551.
- [18] S. Chung, K. Vafai, Mechanobiology of low-density lipoprotein transport within an arterial wall—impact of hyperthermia and coupling effects, *Journal of biomechanics* 47 (1) (2014) 137–147.

- [19] S. Chung, Arterial LDL Transport Incorporating Fluid Solid Interactions, Hyperthermia, and Atherosclerosis, Ph.D. thesis, University of California, Riverside (2013).
- [20] S. Chung, K. Vafai, Low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall—Effect of the atherosclerotic plaque/stenosis, *Journal of biomechanics* 46 (3) (2013) 574–585.
- [21] M. Iasiello, K. Vafai, A. Andreozzi, N. Bianco, F. Tavakkoli, Effects of external and internal hyperthermia on ldl transport and accumulation within an arterial wall in the presence of a stenosis, *Annals of biomedical engineering* 43 (7) (2015) 1585–1599.
- [22] M. Iasiello, K. Vafai, A. Andreozzi, N. Bianco, Low-density lipoprotein transport through an arterial wall under hyperthermia and hypertension conditions—an analytical solution, *Journal of biomechanics* 49 (2) (2016) 193–204.
- [23] K. Jesionek, A. Slapik, M. Kostur, Effect of hypertension on low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall: modelling consistent with experiments, *arXiv preprint arXiv:1604.03735*.
- [24] K. Jesionek, M. Kostur, Effects of shear stress on low-density lipoproteins (LDL) transport in the multi-layered arteries, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 81 (2015) 122–129.
- [25] M. Kaazempur-Mofrad, C. Ethier, Mass transport in an anatomically realistic human right coronary artery, *Annals of biomedical engineering* 29 (2) (2001) 121–127.
- [26] G. Karner, K. Perktold, Effect of endothelial injury and increased blood pressure on albumin accumulation in the arterial wall: a numerical study, *Journal of biomechanics* 33 (6) (2000) 709–715.
- [27] G. Karner, K. Perktold, H. P. ZEHENTNER, Computational modeling of macromolecule transport in the arterial wall, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 4 (6) (2001) 491–504.
- [28] M. Prosi, P. Zunino, K. Perktold, A. Quarteroni, Mathematical and numerical models for transfer of low-density lipoproteins through the arterial walls: a new methodology for the model set up with applications to the study of disturbed luminal flow, *Journal of biomechanics* 38 (4) (2005) 903–917.

- [29] D. K. Stangeby, C. R. Ethier, Computational analysis of coupled blood-wall arterial ldl transport, *Journal of biomechanical engineering* 124 (1) (2002) 1–8.
- [30] S. Wada, M. Koujiya, T. Karino, Theoretical study of the effect of local flow disturbances on the concentration of low-density lipoproteins at the luminal surface of end-to-end anastomosed vessels, *Medical and Biological Engineering and Computing* 40 (5) (2002) 576–587.
- [31] U. Olgac, D. Poulidakos, S. C. Saur, H. Alkadhi, V. Kurtcuoglu, Patient-specific three-dimensional simulation of LDL accumulation in a human left coronary artery in its healthy and atherosclerotic states, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 296 (6) (2009) H1969–H1982.
- [32] X. Liu, Y. Fan, X. Deng, Effect of the endothelial glycocalyx layer on arterial LDL transport under normal and high pressure, *Journal of Theoretical Biology* 283 (1) (2011) 71–81.
- [33] K. J. Gooch, C. A. Dangler, J. A. Frangos, Exogenous, basal, and flow-induced nitric oxide production and endothelial cell proliferation, *Journal of cellular physiology* 171 (3) (1997) 252–258.
- [34] S. Chien, Role of shear stress direction in endothelial mechanotransduction, *Molecular and Cellular Biomechanics* 5 (1) (2008) 1.
- [35] A. Cho, L. Mitchell, D. Koopmans, B. L. Langille, Effects of changes in blood flow rate on cell death and cell proliferation in carotid arteries of immature rabbits, *Circulation Research* 81 (3) (1997) 328–337.
- [36] S. Dimmeler, J. Haendeler, V. Rippmann, M. Nehls, A. M. Zeiher, Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells, *FEBS letters* 399 (1) (1996) 71–74.
- [37] M. Freyberg, D. Kaiser, R. Graf, J. Bottenbender, P. Friedl, Proatherogenic flow conditions initiate endothelial apoptosis via thrombospondin-1 and the integrin-associated protein, *Biochemical and biophysical research communications* 286 (1) (2001) 141–149.
- [38] M. A. Haidekker, C. R. White, J. A. Frangos, Analysis of temporal shear stress gradients during the onset phase of flow over a backward-facing step, *Journal of biomechanical engineering* 123 (5) (2001) 455–463.

- [39] J. Hoffmann, J. Haendeler, A. Aicher, L. Rössig, M. Vasa, A. M. Zeiher, S. Dimmeler, Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli important role of nitric oxide, *Circulation research* 89 (8) (2001) 709–715.
- [40] T. Kadohama, K. Nishimura, Y. Hoshino, T. Sasajima, B. E. Sumpio, Effects of different types of fluid shear stress on endothelial cell proliferation and survival, *Journal of cellular physiology* 212 (1) (2007) 244–251.
- [41] O. Tricot, Z. Mallat, C. Heymes, J. Belmin, G. Leseche, A. Tedgui, Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques, *Circulation* 101 (21) (2000) 2450–2453.
- [42] M. Levesque, R. Nerem, E. Sprague, Vascular endothelial cell proliferation in culture and the influence of flow, *Biomaterials* 11 (9) (1990) 702–707.
- [43] C.-H. Wu, J.-C. Chi, J.-S. Jerng, S.-J. Lin, K.-M. Jan, D. L. Wang, S. Chien, Transendothelial macromolecular transport in the aorta of spontaneously hypertensive rats., *Hypertension* 16 (2) (1990) 154–161.
- [44] K. Bretherton, A. Day, S. Skinner, Effect of hypertension on the entry of 125 I-labelled low density lipoprotein into the aortic intima in normal-fed rabbits, *Atherosclerosis* 24 (1) (1976) 99–106.
- [45] F.-F. Chao, L. Amende, E. Blanchette-Mackie, S. Skarlatos, W. Gamble, J. Resau, W. Mergner, H. Kruth, Unesterified cholesterol-rich lipid particles in atherosclerotic lesions of human and rabbit aortas., *The American journal of pathology* 131 (1) (1988) 73.
- [46] J. M. Tarbell, Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis, *Annual review of biomedical engineering* 5 (1) (2003) 79–118.
- [47] E. Britannica, *The new encyclopaedia britannica*, 2007 edition, Encyclopedia Britannica, Incorporated.
- [48] A. V. Chobanian, A. Lichtenstein, V. Nilakhe, C. C. Haudenschild, R. Drago, C. Nickerson, Influence of hypertension on aortic atherosclerosis in the watanabe rabbit., *Hypertension* 14 (2) (1989) 203–209.
- [49] H. Sary, Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults., *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 9 (1 Suppl) (1988) I19–32.
- [50] L. B. Nielsen, Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis, *Atherosclerosis* 123 (1) (1996) 1–15.



- [51] R. Ross, Rous-whipple award lecture. atherosclerosis: a defense mechanism gone awry., *The American journal of pathology* 143 (4) (1993) 987.
- [52] L. Gartner, *Textbook of Histology*, Student Consult, Elsevier, 2017.
- [53] W. Sawicki, *Histologia*, PZWL, 2008.
- [54] N. Yang, K. Vafai, Modeling of low-density lipoprotein (LDL) transport in the artery—effects of hypertension, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 49 (5) (2006) 850–867.
- [55] C. Michel, F. Curry, Microvascular permeability, *Physiological reviews* 79 (3) (1999) 703–761.
- [56] D. Valdez-Jasso, H. Banks, M. Haider, D. Bia, Y. Zocalo, R. Armentano, M. Olufsen, Viscoelastic models for passive arterial wall dynamics, *Adv Appl Math Mech* 1 (2) (2009) 151–165.
- [57] J. Wasilewski, T. Kiljanski, K. Miszański-Jamka, Rola naprężeń ścinających i mechanotransdukcji w procesie miażdżycowym, *Kardiologia Polska* 69 (7) (2011) 717–720.
- [58] J. Wasilewski, T. Kiljański, K. Mirola, J. Głowacki, Znaczenie naprężeń ścinających i rola numerycznej mechaniki płynów w badaniach nad patomechanizmem miażdżycy, *Folia Cardiologica Excerpta* 7 (2) (2012) 95–100.
- [59] P. Khamdaengyodtai, K. Vafai, P. Sakulchangsattajai, P. Terdtoon, Effects of pressure on arterial failure, *Journal of biomechanics* 45 (15) (2012) 2577–2588.
- [60] J. A. Rhodin, Architecture of the vessel wall, *Comprehensive Physiology*.
- [61] S. Even-Ram, K. M. Yamada, Cell migration in 3d matrix, *Current opinion in cell biology* 17 (5) (2005) 524–532.
- [62] Y. Huang, D. Rumschitzki, S. Chien, S. Weinbaum, A fiber matrix model for the growth of macromolecular leakage spots in the arterial intima, *Journal of biomechanical engineering* 116 (4) (1994) 430–445.
- [63] S. Tada, J. M. Tarbell, Flow through internal elastic lamina affects shear stress on smooth muscle cells (3d simulations), *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282 (2) (2002) H576–H584.
- [64] J. M. Tarbell, Shear stress and the endothelial transport barrier, *Cardiovascular research* 87 (2) (2010) 320–330.

- [65] S. Yiannis, U. Ahmet, J. Michael, et al., Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling, *J Am Coll Cardiol* 49 (2007) 2379–2393.
- [66] B. J. Alberts, A. Lewis, J. Raff, et al., *Molecular biology of the cell*, no. 574.87 M6/2008, 2008.
- [67] M. Cereijido, J. M. Anderson, *Tight junctions*, Crc Press, 2001.
- [68] R. Eelkema, P. Cowin, *General themes in cell-cell junctions and cell adhesion.*, *Tight Junctions* (2001) 121.
- [69] R. Gerrity, M. Richardson, J. Somer, F. Bell, C. Schwartz, Endothelial cell morphology in areas of in vivo Evans blue uptake in the aorta of young pigs: II. ultrastructure of the intima in areas of differing permeability to proteins, *The American journal of pathology* 89 (2) (1977) 313.
- [70] S.-J. Lin, K.-M. Jan, G. Schuessler, S. Weinbaum, S. Chien, Enhanced macromolecular permeability of aortic endothelial cells in association with mitosis, *Atherosclerosis* 73 (2-3) (1988) 223–232.
- [71] S. Weinbaum, G. Tzeghai, P. Ganatos, R. Pfeffer, S. Chien, Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 248 (6) (1985) H945–H960.
- [72] L. Formaggia, A. Quarteroni, A. Veneziani, *Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system*, Vol. 1, Springer Science & Business Media, 2010.
- [73] M. Fineberg, Systolic hypertension: Its relationship to atherosclerosis of the aorta and larger arteries., *The American Journal of the Medical Sciences* 173 (6) (1927) 835–843.
- [74] Y. Huang, K.-M. Jan, D. Rumschitzki, S. Weinbaum, Structural changes in rat aortic intima due to transmural pressure, *Journal of biomechanical engineering* 120 (4) (1998) 476–483.
- [75] N. Karmakar, Interaction of transmural pressure and shear stress in the transport of albumin across the rabbit aortic wall, *Atherosclerosis* 156 (2) (2001) 321–327.
- [76] A. Tedgui, M. Lever, Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 247 (5) (1984) H784–H791.

- [77] S. Weinbaum, J. M. Tarbell, E. R. Damiano, The structure and function of the endothelial glycocalyx layer, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 9 (2007) 121–167.
- [78] E. D. Freis, Hypertension and atherosclerosis, *The American journal of medicine* 46 (5) (1969) 735–740.
- [79] H. Barkley, K. Porter, R. Heptinstall, The relative roles of blood cholesterol level and blood pressure level in the production of experimental aortic atheroma in rabbits, *Angiology* 9 (2) (1958) 84–87.
- [80] A. R. Moritz, M. Oldt, Arteriolar sclerosis in hypertensive and non-hypertensive individuals, *The American journal of pathology* 13 (5) (1937) 679.
- [81] D. D. Snyder, G. S. Campbell, Effect of aortic constriction on experimental atherosclerosis in rabbits., *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 99 (3) (1958) 563–564.
- [82] Y. Sako, Effects of turbulent blood flow and hypertension on experimental atherosclerosis, *JAMA* 179 (1) (1962) 36–40.
- [83] R. L. Bratzler, G. M. Chisolm, C. K. Colton, K. A. Smith, R. S. Lees, The distribution of labeled low-density lipoproteins across the rabbit thoracic aorta in vivo, *Atherosclerosis* 28 (3) (1977) 289–307.
- [84] M. S. Penn, S. Rangaswamy, G. M. Saidel, G. M. Chisolm, Macromolecular transport in the arterial intima: comparison of chronic and acute injuries, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 272 (4) (1997) H1560–H1570.
- [85] Y. Huang, K. Jan, D. Rumschitzki, S. Weinbaum, Structural changes in rat aortic intima due to transmural pressure., *Journal of biomechanical engineering* 120 (4) (1998) 476.
- [86] C. Caro, J. Fitz-Gerald, R. Schroter, Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man.
- [87] P. A. VanderLaan, C. A. Reardon, G. S. Getz, Site specificity of atherosclerosis site-selective responses to atherosclerotic modulators, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24 (1) (2004) 12–22.
- [88] Ö. Smedby, J. Johansson, J. Mølgaard, A. Olsson, G. Walldius, U. Erikson, Predilection of atherosclerosis for the inner curvature in the femoral artery, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 15 (7) (1995) 912–917.

- [89] N. Sakata, T. Joshita, G. Ooneda, Topographical study on arteriosclerotic lesions at the bifurcations of human cerebral arteries, *Heart and Vessels* 1 (2) (1985) 70–73.
- [90] P. Grøttum, A. Svindland, L. Wallrøe, Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery, *Atherosclerosis* 47 (1) (1983) 55–62.
- [91] M. Kjaernes, A. Svindland, L. Walloe, S. Wille, Localization of early atherosclerotic lesions in an arterial bifurcation in humans, *Acta path. microbiol. scand. Sect. A* 89 (1981) 35–40.
- [92] T. Asakura, T. Karino, Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries., *Circulation research* 66 (4) (1990) 1045–1066.
- [93] D. N. Ku, D. P. Giddens, C. K. Zarins, S. Glagov, Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 5 (3) (1985) 293–302.
- [94] J. E. Moore Jr, C. Xu, S. Glagov, C. K. Zarins, D. N. Ku, Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis, *Atherosclerosis* 110 (2) (1994) 225–240.
- [95] J. R. Buchanan Jr, C. Kleinstreuer, G. A. Truskey, M. Lei, Relation between non-uniform hemodynamics and sites of altered permeability and lesion growth at the rabbit aorto-celiac junction, *Atherosclerosis* 143 (1) (1999) 27–40.
- [96] C. Cheng, R. van Haperen, M. de Waard, L. C. van Damme, D. Tempel, L. Hanemaaijer, G. W. van Cappellen, J. Bos, C. J. Slager, D. J. Duncker, et al., Shear stress affects the intracellular distribution of eNOS: direct demonstration by a novel in vivo technique, *Blood* 106 (12) (2005) 3691–3698.
- [97] V. Gambillara, C. Chambaz, G. Montorzi, S. Roy, N. Stergiopulos, P. Silacci, Plaque-prone hemodynamics impair endothelial function in pig carotid arteries, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 290 (6) (2006) H2320–H2328.
- [98] P. H. Stone, A. U. Coskun, S. Kinlay, M. E. Clark, M. Sonka, A. Wahle, O. J. Ilegbusi, Y. Yeghiazarians, J. J. Popma, J. Orav, et al., Effect of endothelial

- shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans in vivo 6-month follow-up study, *Circulation* 108 (4) (2003) 438–444.
- [99] J. J. Wentzel, R. Krams, J. C. Schuurbiers, J. A. Oomen, J. Kloet, W. J. van der Giessen, P. W. Serruys, C. J. Slager, Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries, *Circulation* 103 (13) (2001) 1740–1745.
- [100] J. J. Wentzel, R. Corti, Z. A. Fayad, P. Wisdom, F. Macaluso, M. O. Winkelman, V. Fuster, J. J. Badimon, Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta? Human study using serial magnetic resonance imaging, *Journal of the American College of Cardiology* 45 (6) (2005) 846–854.
- [101] A. M. Malek, S. L. Alper, S. Izumo, Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis, *Jama* 282 (21) (1999) 2035–2042.
- [102] P. H. Stone, A. U. Coskun, Y. Yeghiazarians, S. Kinlay, J. J. Popma, R. E. Kuntz, C. L. Feldman, Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: in vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior, *Current opinion in cardiology* 18 (6) (2003) 458–470.
- [103] M. A. Gimbrone, J. N. Topper, T. Nagel, K. R. Anderson, G. GARCIA-CARDEÑA, Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis, *Annals of the New York Academy of Sciences* 902 (1) (2000) 230–240.
- [104] T. Frauenfelder, E. Boutsianis, T. Schertler, L. Husmann, S. Leschka, D. Polulakos, B. Marincek, H. Alkadhi, Flow and wall shear stress in end-to-side and side-to-side anastomosis of venous coronary artery bypass grafts, *Biomedical engineering online* 6 (1) (2007) 35.
- [105] D. N. Ku, Blood flow in arteries, *Annual Review of Fluid Mechanics* 29 (1) (1997) 399–434.
- [106] J. V. Soulis, G. D. Giannoglou, Y. S. Chatzizisis, T. M. Farmakis, G. A. Giannakoulas, G. E. Parcharidis, G. E. Louridas, Spatial and phasic oscillation of non-newtonian wall shear stress in human left coronary artery bifurcation: an insight to atherogenesis, *Coronary artery disease* 17 (4) (2006) 351–358.
- [107] A. G. van der Giessen, J. J. Wentzel, F. N. van de Vosse, A. F. van der Steen, P. J. de Feyter, F. J. Gijsen, Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multi-slice computed tomography study, in: *ASME*

- 2007 Summer Bioengineering Conference, American Society of Mechanical Engineers, 2007, pp. 477–478.
- [108] G. Giannoglou, J. Soulis, T. Farmakis, D. Farmakis, G. Louridas, Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening, *International journal of Cardiology* 86 (1) (2002) 27–40.
- [109] D. L. Fry, Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients, *Circulation research* 22 (2) (1968) 165–197.
- [110] O. Traub, B. C. Berk, Laminar shear stress, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 18 (5) (1998) 677–685.
- [111] Y.-S. J. Li, J. H. Haga, S. Chien, Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells, *Journal of biomechanics* 38 (10) (2005) 1949–1971.
- [112] S. Lehoux, Y. Castier, A. Tedgui, Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces, *Journal of internal medicine* 259 (4) (2006) 381–392.
- [113] E. Tzima, M. A. Del Pozo, S. J. Shattil, S. Chien, M. A. Schwartz, Activation of integrins in endothelial cells by fluid shear stress mediates rho-dependent cytoskeletal alignment, *The EMBO journal* 20 (17) (2001) 4639–4647.
- [114] J. M. Tarbell, E. E. Ebong, The endothelial glycocalyx: a mechano-sensor and-transducer, *Science signaling* 1 (40) (2008) pt8–pt8.
- [115] C. Hahn, M. A. Schwartz, Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis, *Nature reviews Molecular cell biology* 10 (1) (2009) 53–62.
- [116] J. M. Tarbell, M. Pahakis, Mechanotransduction and the glycocalyx, *Journal of internal medicine* 259 (4) (2006) 339–350.
- [117] B. M. van den Berg, M. Nieuwdorp, E. Stroes, H. Vink, Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men, *Pharmacol Rep* 58 (Suppl) (2006) 75–80.
- [118] J. Ando, K. Yamamoto, Vascular mechanobiology, *Circulation Journal* 73 (11) (2009) 1983–1992.
- [119] E. Tzima, M. Irani-Tehrani, W. B. Kiosses, E. Dejana, D. A. Schultz, B. Engelhardt, G. Cao, H. DeLisser, M. A. Schwartz, A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress, *Nature* 437 (7057) (2005) 426–431.

- [120] J. Y.-J. Shyy, S. Chien, Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress, *Circulation research* 91 (9) (2002) 769–775.
- [121] S. Lehoux, A. Tedgui, Signal transduction of mechanical stresses in the vascular wall, *Hypertension* 32 (2) (1998) 338–345.
- [122] P. F. Davies, K. A. Barbee, M. V. Volin, A. Robotewskyj, J. Chen, L. Joseph, M. L. Griem, M. N. Wernick, E. Jacobs, D. C. Polacek, et al., Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction, *Annual review of physiology* 59 (1) (1997) 527–549.
- [123] G. GARCÍA-CARDEÑA, J. I. Comander, B. R. Blackman, K. R. Anderson, M. A. Gimbrone, Mechanosensitive endothelial gene expression profiles, *Annals of the New York Academy of Sciences* 947 (1) (2001) 1–6.
- [124] C. Cheng, R. de Crom, R. van Haperen, F. Helderma, B. M. Gourabi, L. C. van Damme, S. W. Kirschbaum, C. J. Slager, A. F. van der Steen, R. Krams, The role of shear stress in atherosclerosis, *Cell biochemistry and biophysics* 41 (2) (2004) 279–294.
- [125] D. E. Conway, M. R. Williams, S. G. Eskin, L. V. McIntire, Endothelial cell responses to atheroprone flow are driven by two separate flow components: low time-average shear stress and fluid flow reversal, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298 (2) (2010) H367–H374.
- [126] S. M. Wasserman, J. N. Topper, Adaptation of the endothelium to fluid flow: in vitro analyses of gene expression and in vivo implications, *Vascular Medicine* 9 (1) (2004) 35–45.
- [127] J. K. Tsou, R. M. Gower, H. J. Ting, U. Y. Schaff, M. F. Insana, A. G. Passerini, S. I. Simon, Spatial regulation of inflammation by human aortic endothelial cells in a linear gradient of shear stress, *Microcirculation* 15 (4) (2008) 311–323.
- [128] X.-L. Chen, S. E. Varner, A. S. Rao, J. Y. Grey, S. Thomas, C. K. Cook, M. A. Wasserman, R. M. Medford, A. K. Jaiswal, C. Kunsch, Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells a novel anti-inflammatory mechanism, *Journal of Biological Chemistry* 278 (2) (2003) 703–711.
- [129] N. Resnick, H. Yahav, A. Shay-Salit, M. Shushy, S. Schubert, L. C. M. Zilberman, E. Wofovitz, Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse, *Progress in biophysics and molecular biology* 81 (3) (2003) 177–199.

- [130] S. Chien, Molecular and mechanical bases of focal lipid accumulation in arterial wall, *Progress in biophysics and molecular biology* 83 (2) (2003) 131–151.
- [131] Y.-L. Chen, K.-M. Jan, H.-S. Lin, S. Chien, Ultrastructural studies on macromolecular permeability in relation to endothelial cell turnover, *Atherosclerosis* 118 (1) (1995) 89–104.
- [132] M. J. Levesque, D. Liepsch, S. Moravec, R. M. Nerem, Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 6 (2) (1986) 220–229.
- [133] M. Januszewski, M. Kostur, Sailfish: A flexible multi-gpu implementation of the lattice boltzmann method, *Computer Physics Communications* 185 (9) (2014) 2350–2368.
- [134] C. R. White, M. Haidekker, X. Bao, J. A. Frangos, Temporal gradients in shear, but not spatial gradients, stimulate endothelial cell proliferation, *Circulation* 103 (20) (2001) 2508–2513.
- [135] D. Harrison, J. Widder, I. Grumbach, W. Chen, M. Weber, C. Searles, Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation, *Journal of internal medicine* 259 (4) (2006) 351–363.
- [136] J. Kuliczowska-Płaksej, G. Bednarek-Tupikowska, R. Płaksej, A. Filus, Receptor cd36–występowanie, regulacja ekspresji oraz rola w patogenezie miażdżycy. część i scavenger receptor cd36: its expression, regulation, and role in the pathogenesis of atherosclerosis. part i, *Postepy Hig Med Dosw.(online)* 60 (2006) 142–151.
- [137] T. M. Doherty, K. Asotra, L. A. Fitzpatrick, J.-H. Qiao, D. J. Wilkin, R. C. Detrano, C. R. Dunstan, P. K. Shah, T. B. Rajavashisth, Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (20) (2003) 11201–11206.
- [138] D. Fry, Responses of the arterial wall to certain physical factors, in: *Atherogenesis: Initiating Factors*, Vol. 12, Elsevier Amsterdam, 1973, pp. 93–125.
- [139] D. L. Fry, Effect of pressure and stirring on in vitro aortic transmural <sup>125</sup>I-albumin transport, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 245 (6) (1983) H977–H991.



- [140] D. Fry, J. Cornhill, H. Sharma, J. Pap, J. Mitschelen, Uptake of low density lipoprotein, albumin, and water by deendothelialized in vitro minipig aorta., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 6 (5) (1986) 475–490.
- [141] L. E. Duncan Jr, J. Cornfield, K. Buck, The effect of blood pressure on the passage of labeled plasma albumin into canine aortic wall, *Journal of Clinical Investigation* 41 (7) (1962) 1537.
- [142] L. A. Feig, N. A. Peppas, C. K. Colton, K. A. Smith, R. S. Lees, The effect of angiotensin II on in vivo albumin transport in normal rabbit aortic tissue, *Atherosclerosis* 44 (3) (1982) 307–318.
- [143] P. Constantinides, M. Robinson, Ultrastructural injury of arterial endothelium. II. Effects of vasoactive amines., *Archives of pathology* 88 (2) (1969) 106–112.
- [144] L. Duncan, K. Buck, A. Lynch, The effect of pressure and stretching on the passage of labeled albumin into canine aortic wall, *Journal of atherosclerosis research* 5 (1) (1965) 69–79.
- [145] S. Whitaker, Diffusion and dispersion in porous media, *AIChE Journal* 13 (3) (1967) 420–427.
- [146] M. Kaviani, *Principles of heat transfer in porous media*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [147] K. Vafai, *Handbook of Porous Media*, CRC Press, 2005.
- [148] J. Bear, *Dynamics of Fluids in Porous Media*, Dover Civil and Mechanical Engineering Series, Dover, 1972.  
URL <https://books.google.pl/books?id=-XEaxd3hGzoC>
- [149] M. Hassanizadeh, W. G. Gray, General conservation equations for multi-phase systems: 1. averaging procedure, *Advances in water resources* 2 (1979) 131–144.
- [150] M. Hassanizadeh, W. G. Gray, General conservation equations for multi-phase systems: 2. mass, momenta, energy, and entropy equations, *Advances in Water Resources* 2 (1979) 191–203.
- [151] W. G. Gray, A. Leijnse, R. L. Kolar, C. A. Blain, *Mathematical tools for changing scale in the analysis of physical systems*, CRC Press, 1993.
- [152] J. C. Slattery, Single-phase flow through porous media, *AIChE Journal* 15 (6) (1969) 866–872.

- [153] A. Staverman, The theory of measurement of osmotic pressure, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 70 (4) (1951) 344–352.
- [154] O. Kedem, A. Katchalsky, Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes, *Biochimica et biophysica Acta* 27 (1958) 229–246.
- [155] F. Curry, Mechanics and thermodynamics of transcapillary exchange, *Handbook of physiology* 4 (part 1) (1984) 309–374.
- [156] S. Whitaker, *The method of volume averaging*, Vol. 13, Springer Science & Business Media, 2013.
- [157] B. Goyeau, T. Benihaddadene, D. Gobin, M. Quintard, Averaged momentum equation for flow through a nonhomogenous porous structure, *Transport in porous media* 28 (1) (1997) 19–50.
- [158] D. Ryan, The theoretical determination of effective diffusivities for reactive, spatially periodic, porous media, Ph.D. thesis, MS Thesis, Department of Chemical Engineering, University of California at Davis (1984).
- [159] J. Bear, *Dynamics of fluids in porous media*, Courier Corporation, 2013.
- [160] P. Domenico, V. Palciauskas, The volume-averaged mass-transport equation for chemical diagenetic models, *Developments in water science* 12 (1979) 427–438.
- [161] A.-R. Khaled, K. Vafai, The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 46 (26) (2003) 4989–5003.
- [162] K. Vafai, C. Tien, Boundary and inertia effects on flow and heat transfer in porous media, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 24 (2) (1981) 195–203.
- [163] B. Alazmi, K. Vafai, Analysis of variants within the porous media transport models, *Journal of Heat Transfer* 122 (2) (2000) 303–326.
- [164] U. Demirci, A. Khademhosseini, R. Langer, J. Blander, *Microfluidic technologies for human health*, World Scientific, 2012.
- [165] G. Rappitsch, K. Perktold, Pulsatile albumin transport in large arteries: a numerical simulation study, *Journal of biomechanical engineering* 118 (4) (1996) 511–519.

- [166] S. Wada, T. Karino, Computational study on ldl transfer from flowing blood to arterial walls, in: *Clinical Application of Computational Mechanics to the Cardiovascular System*, Springer, 2000, pp. 157–173.
- [167] J. Moore, C. Ethier, Oxygen mass transfer calculations in large arteries, *Journal of biomechanical engineering* 119 (4) (1997) 469–475.
- [168] M. Khakpour, K. Vafai, Critical assessment of arterial transport models, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 51 (3) (2008) 807–822.
- [169] M. Iasiello, K. Vafai, A. Andreozzi, N. Bianco, Analysis of non-newtonian effects on low-density lipoprotein accumulation in an artery, *Journal of bio-mechanics* 49 (9) (2016) 1437–1446.
- [170] S. Chung, K. Vafai, Effect of the fluid–structure interactions on low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall, *Journal of biomechanics* 45 (2) (2012) 371–381.
- [171] L. Goldstein, S. Brown, The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis, *Annual review of biochemistry* 46 (1) (1977) 897–930.
- [172] W. Deen, Hindered transport of large molecules in liquid-filled pores, *AIChE Journal* 33 (9) (1987) 1409–1425.
- [173] H. Jo, R. O. Dull, T. Hollis, J. Tarbell, Endothelial albumin permeability is shear dependent, time dependent, and reversible, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 260 (6) (1991) H1992–H1996.
- [174] J. Tarbell, Modeling interstitial flow in an artery wall allows estimation of wall shear stress on smooth muscle cells, *Journal of biomechanical engineering* 117 (1995) 359.
- [175] Y. Huang, D. Rumschitzki, S. Chien, S. Weinbaum, A fiber matrix model for the filtration through fenestral pores in a compressible arterial intima., *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 272 (4) (1997) H2023–H2039.
- [176] Z. Huang, J. Tarbell, Numerical simulation of mass transfer in porous media of blood vessel walls, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 273 (1) (1997) H464–H477.
- [177] W. Shyy, S. Thakur, H. Ouyang, J. Liu, E. Bloch, *Computational techniques for complex transport phenomena*, Cambridge University Press, 2005.

- [178] G. Karner, K. Perktold, H. Zehentner, M. Prosi, Mass transport in large arteries and through the artery wall, *ADVANCES IN FLUID MECHANICS* 23 (2000) 209–248.
- [179] F. Curry, C. Michel, A fiber matrix model of capillary permeability., *Microvascular research* 20 (1) (1980) 96–99.
- [180] P. De Weer, The kidney: Physiology and pathophysiology (edited by dw seldin and g. giebisch) (1985).
- [181] J. E. Schnitzer, P. Oh, E. Pinney, J. Allard, Filipin-sensitive caveolae-mediated transport in endothelium: reduced transcytosis, scavenger endocytosis, and capillary permeability of select macromolecules., *The Journal of cell biology* 127 (5) (1994) 1217–1232.
- [182] E. d. A. O. Rua, M. L. Porto, J. P. L. Ramos, B. V. Nogueira, S. dos Santos Meyrelles, E. C. Vasquez, T. d. M. C. Pereira, Effects of tobacco smoking during pregnancy on oxidative stress in the umbilical cord and mononuclear blood cells of neonates, *Journal of biomedical science* 21 (1) (2014) 105.
- [183] S.-J. Lin, K. Jan, S. Chien, Role of dying endothelial cells in transendothelial macromolecular transport., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 10 (5) (1990) 703–709.
- [184] F. Curry, A hydrodynamic description of the osmotic reflection coefficient with application to the pore theory of transcapillary exchange, *Microvascular research* 8 (2) (1974) 236–252.
- [185] C. S. Patlak, S. I. Rapoport, Theoretical Analysis of Net Tracer Flux Due to Volume Circulation in a Membrane with Pores of Different Sizes Relation to solute drag model, *The Journal of general physiology* 57 (2) (1971) 113–124.
- [186] B. Rippe, B. Haraldsson, Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory, *Physiological reviews* 74 (1) (1994) 163–219.
- [187] M. R. Kellen, J. B. Bassingthwaighe, Transient transcapillary exchange of water driven by osmotic forces in the heart, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285 (3) (2003) H1317–H1331.
- [188] V. Silva, P. Prádanos, L. Palacio, A. Hernández, Alternative pore hindrance factors: What one should be used for nanofiltration modelization?, *Desalination* 245 (1) (2009) 606–613.

- [189] P. Dechadilok, W. M. Deen, Hindrance factors for diffusion and convection in pores, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 45 (21) (2006) 6953–6959.
- [190] J. Frank, A. Fogelman, Ultrastructure of the intima in WHHL and cholesterol-fed rabbit aortas prepared by ultra-rapid freezing and freeze-etching., *Journal of Lipid Research* 30 (7) (1989) 967–978.
- [191] A. Tedgui, M. J. Lever, Effect of pressure and intimal damage on <sup>131</sup>I-albumin and [<sup>14</sup>C] sucrose spaces in aorta, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 253 (6) (1987) H1530–H1539.
- [192] J. Happel, H. Brenner, *Low Reynolds number hydrodynamics: with special applications to particulate media.*, Vol. 1, Springer Science & Business Media, 2012.
- [193] A. Ogston, C. Michel, General descriptions of passive transport of neutral solute and solvent through membranes, *Progress in biophysics and molecular biology* 34 (1979) 197–217.
- [194] F. Curry, V. Huxley, R. Adamson, Permeability of single capillaries to intermediate-sized colored solutes, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 245 (3) (1983) H495–H505.
- [195] H. Faxén, About t. bohlin’s paper: On the drag on rigid spheres, moving in a viscous liquid inside cylindrical tubes, *Colloid & Polymer Science* 167 (2) (1959) 146–146.
- [196] S. Wang, K. Vafai, Analysis of the effect of stent emplacement on ldl transport within an artery, *International Journal of Heat and Mass Transfer* 64 (2013) 1031–1040.
- [197] Y. S. Chang, J. A. Yaccino, S. Lakshminarayanan, J. A. Frangos, J. M. Tarbell, Shear-induced increase in hydraulic conductivity in endothelial cells is mediated by a nitric oxide-dependent mechanism, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 20 (1) (2000) 35–42.
- [198] H. W. Sill, Y. S. Chang, J. R. Artman, J. Frangos, T. Hollis, J. Tarbell, Shear stress increases hydraulic conductivity of cultured endothelial monolayers., *The American journal of physiology* 268 (2 Pt 2) (1995) H535–43.
- [199] N. Sun, N. B. Wood, A. D. Hughes, S. A. Thom, X. Y. Xu, Fluid-wall modeling of mass transfer in an axisymmetric stenosis: effects of shear-dependent transport properties, *Annals of biomedical engineering* 34 (7) (2006) 1119–1128.

- [200] H.-J. Guretzki, K.-D. Gerbitz, B. Olgemöller, E. Schleicher, Atherogenic levels of low density lipoprotein alter the permeability and composition of the endothelial barrier, *Atherosclerosis* 107 (1) (1994) 15–24.
- [201] A. Suciu, Effects of external forces on endothelial cells.
- [202] S. Chien, R. Skalak, S. Usami, Effects of disturbed flow on endothelial cells, *J Biomech Eng*, 1998l120 (1) 1 2.
- [203] N. Sakamoto, T. Ohashi, M. Sato, Effect of shear stress on permeability of vascular endothelial monolayer cocultured with smooth muscle cells, *JSME International Journal Series C Mechanical Systems, Machine Elements and Manufacturing* 47 (4) (2004) 992–999.
- [204] S. Wang, K. Vafai, Analysis of low density lipoprotein (ldl) transport within a curved artery, *Annals of biomedical engineering* 43 (7) (2015) 1571–1584.
- [205] D. K. Stangeby, C. R. Ethier, Coupled computational analysis of arterial ldl transport—effects of hypertension, *Computer Methods in Biomechanics & Biomedical Engineering* 5 (3) (2002) 233–241.
- [206] G. Truskey, C. Colton, K. Smith, Quantitative analysis of protein transport in the arterial wall, in: *Structure and Function of the Circulation*, Springer, 1981, pp. 287–355.
- [207] A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil, J. T. Wright, et al., Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *hypertension* 42 (6) (2003) 1206–1252.
- [208] T. G. Pickering, J. E. Hall, L. J. Appel, B. E. Falkner, J. Graves, M. N. Hill, D. W. Jones, T. Kurtz, S. G. Sheps, E. J. Roccella, Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, *Circulation* 111 (5) (2005) 697–716.
- [209] D. A. e. Mancina Giuseppe, De Backer Guy, 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 28 (12) (2007) 1462.
- [210] A. P. Burke, A. Farb, G. T. Malcom, Y.-h. Liang, J. Smialek, R. Virmani, Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women, *Circulation* 97 (21) (1998) 2110–2116.

- [211] M. Nouri, F. Jalali, G. Karimi, K. Zarrabi, Image-based computational simulation of sub-endothelial ldl accumulation in a human right coronary artery, *Computers in biology and medicine* 62 (2015) 206–221.
- [212] L. Landau, E. Lifshitz, *Fluid Mechanics*, no. t. 6, Elsevier Science, 2013.
- [213] A. Stalder, A. Frydrychowicz, M. Russe, J. Korvink, J. Henning, M. Markl, Blood flow in the healthy aorta: turbulent or not?, in: *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, Vol. 17, 2009, p. 3850.
- [214] W. R. Milnor, *Hemodynamics*.
- [215] R. M. Berne, M. N. Levy, *Regulation of the heartbeat*, *Physiology* (1986) 379–399.
- [216] U. Olgac, J. Knight, D. Poulikakos, S. C. Saur, H. Alkadhi, L. M. Desbiolles, P. C. Cattin, V. Kurtcuoglu, Computed high concentrations of low-density lipoprotein correlate with plaque locations in human coronary arteries, *Journal of biomechanics* 44 (13) (2011) 2466–2471.
- [217] J. Knight, U. Olgac, S. C. Saur, D. Poulikakos, W. Marshall, P. C. Cattin, H. Alkadhi, V. Kurtcuoglu, Choosing the optimal wall shear parameter for the prediction of plaque location—a patient-specific computational study in human right coronary arteries, *Atherosclerosis* 211 (2) (2010) 445–450.